

Vol. 11

No 2

FÉVRIER 1946

MAR 4 1946

LAVAL MÉDICAL

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ MÉDICALE
DES
HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
DE QUÉBEC

Direction
FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC



Rx *Aqua Pro Iniectione* "VALOR"

"AQUA PRO INIECTIONE"
telle est la dénomination don-
née par la pharmacopée amé-
ricaine à l'eau distillée qui doit
être employée pour les solutés
injectables. Injectée à des la-
pins dans des conditions déter-
minées, elle ne doit pas causer
d'élévation de température.

La stérilisation de l'eau distillée
par la chaleur ou par filtration
ne suffit pas pour éliminer
les produits solubles dit
"Pyrogen" sécrétés par les mi-
crobes; les conditions indis-
pensables sont la récolte de
l'eau aseptiquement et de plus
la sûreté et la rapidité de la
méthode de remplissage.

La stérilisation et les contrôles
bactériologiques sont des pré-
cautions supplémentaires de la
routine.

USINES CHIMIQUES
DU CANADA, INC.

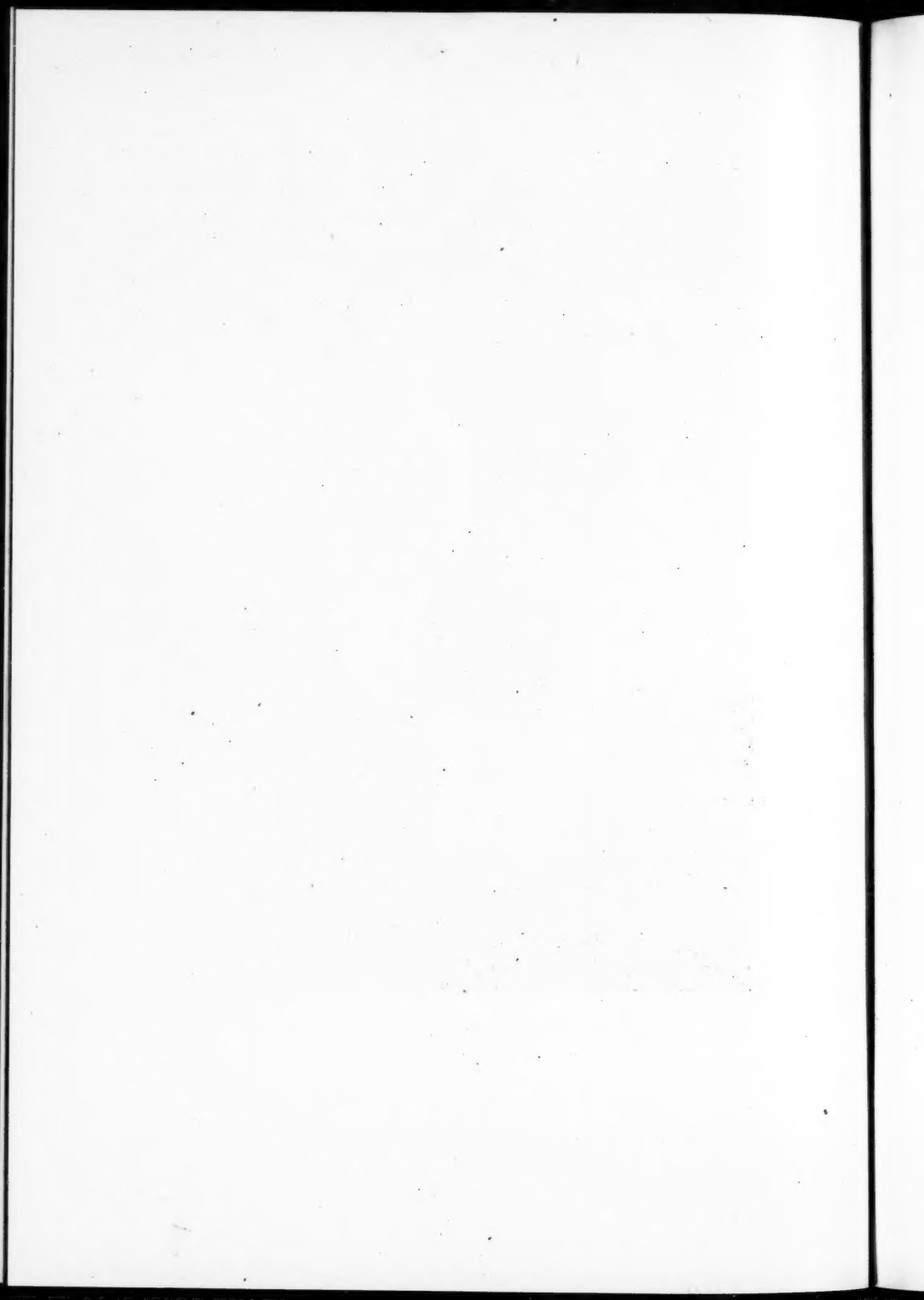
MONTREAL



M. LE DOCTEUR G.-LÉO COTÉ

1901 — 1945

Chargé du cours d'oto-rhino-laryngologie ;
chef du Service d'oto-rhino-laryngologie à l'Hôpital Laval.



LAVAL MÉDICAL

VOL. 11

N° 2

FÉVRIER 1946

NÉCROLOGIE

GEORGES-LÉO COTÉ

1901-1945

La Société médicale des Hôpitaux universitaires de Québec a été lourdement éprouvée par la perte de l'un de ses membres les plus actifs. La mort l'a foudroyé dans sa demeure, le 7 décembre 1945.

Formé au culte des humanités au Séminaire de Québec, récipiendaire du doctorat en médecine de Laval avec la mention *summa cum laude*, il compléta ses études à la Faculté de médecine de Paris.

Le surintendant médical de l'Hôpital Laval trouva un collaborateur loyal et désintéressé lorsqu'il lui demanda, en 1939, de créer un Service de bronchoscopie et de prendre charge du Service d'oto-rhino-laryngologie. Il a immédiatement compris la place essentielle de l'exploration endobronchique au cours de la tuberculose pulmonaire.

Technicien habile, il exécutait avec une telle aisance les manœuvres endoscopiques que les malades s'informaient souvent de la date de leur prochain examen.

Ses protocoles étaient rédigés dans une langue impeccable et étaient ornés de dessins artistiques qui synthétisaient ses observations. Ils terminaient invariablement par l'émission d'une opinion pratique sur la modalité thérapeutique à appliquer.

Son autorité dans le domaine trachéo-bronchique en fit un consultant régional recherché. Ses avis étaient écoutés avec une attention particulière aux sociétés savantes et au bureau médical de l'institution où il exerçait.

De 1939 à 1945, il publia une série de travaux sur la tuberculose endo-bronchique, la tuberculose de l'oreille, la tuberculose des amygdales, la tuberculose pharyngo-laryngée ou la maladie d'Isambert, l'épithélioma bronchique, le sarcome pulmonaire, les causes de l'atélectasie. Ils furent analysés dans la revue de phtisiologie la plus répandue au monde, soit l'*American Review of Tuberculosis*, après leur publication dans le *Laval Médical*.

Il fit partie de l'équipe qui réalisa la première résection pulmonaire pratiquée à Québec, le 15 novembre 1944.

Chargé du cours d'oto-rhino-laryngologie à la Faculté, il donna des leçons qui étaient des modèles d'exposition méthodique.

Travailleur infatigable, l'effort était pour lui un plaisir.

Il laisse le souvenir d'un homme d'action qui s'est particulièrement appliqué au bien des malades.

Le *Laval Médical* désire s'associer au personnel de l'Hôpital Laval pour présenter à la famille du disparu l'expression de ses sincères condoléances.

Ph. RICHARD.

COMMUNICATIONS

LA PÉNICILLINE

(Quelques considérations biologiques)

par

Maurice GIROUX

Chef des Laboratoires de l'Hôpital Laval

A mesure que l'homme avance dans la vie, il s'aperçoit que la lutte pour la vie est une chose réelle qui, si elle n'explique pas de façon scientifiquement suffisante le transformisme intégral de Darwin, s'applique néanmoins à tout ce qui a vie. Cette lutte a accoutumé d'être considérée surtout en ce qui regarde les êtres macroscopiques, mais elle relève d'une loi biologique plus générale que cela, suivant laquelle tout organisme se défend, se protège, même quand il s'agit de protistes, d'êtres unicellulaires. Les uns résistent aux conditions extrinsèques défavorables, tandis que d'autres vont plus loin, et fabriquent des substances qui sont nuisibles à la vie même de leurs voisins. C'est dans ce dernier cas que l'on a décrit une activité « antibiotique ».

Si le nom d'antibiotique est nouveau, la chose l'est moins, puisque, déjà en 1877, Pasteur avait noté que l'anthrax guérit beaucoup plus facilement quand il y a en même temps une contamination par des saprophytes de l'air. Chacun connaît les nombreuses et intéressantes recherches qui se poursuivent actuellement sur les antibiotiques en pro-

venance des bactéries du sol, surtout depuis que R. Dubos a isolé la *gramicidine*.

HISTORIQUE

Dans un éditorial du *British Medical Journal*, du 5 août 1944, on a divisé, avec à propos, l'histoire de la pénicilline en 3 périodes :

- 1° Découverte de A. Fleming, 1929 ;
- 2° Travaux de Florey, 1938 ;
- 3° Production américaine.

1° C'est en 1929, que Sir Alexander Fleming, prix Nobel depuis lors, annonce la découverte d'une substance nouvelle provenant d'une moisissure tombée de l'air dans une culture de staphylocoque doré, et ayant inhibé la culture de ce *coccus* autour de sa propre zone d'accroissement. On a dit que la découverte de la pénicilline, comme l'a nommée Fleming lui-même, après identification de la moisissure en *penicillium notatum* par Thom, a été accidentelle.

Il ne faut pas oublier qu'en 1922, A. Fleming a isolé du blanc de l'œuf un « lysozyme » ayant le pouvoir de dissoudre certaines bactéries, et, surtout, se souvenir de cette phrase de H. Coutières dans le *Monde vivant* : « mais il faut se défier du hasard ou, plutôt, il faut lui associer, au premier rang, la perpétuelle et profonde activité cérébrale humaine, pour qui rien n'est perdu, qui associe des idées et se souvient, qui tire des conséquences du moindre fait, et prévoit, par induction, ce que le fait même ne lui montre pas ».

A. Fleming constate donc qu'une substance antibiotique, provenant de la culture du *penicillium notatum*, exerce une action inhibitrice, bactériostatique sur plusieurs bactéries gram-positives et également pathogènes, *in vitro*. Il constate également cette action sur des infections de la peau.

Quelques chercheurs anglais, P. W. Clutterbuck, R. Lowell et H. Raistrick tentent, mais sans succès, d'extraire cette substance active. Le bactériologiste d'Oxford, tout en conservant la souche de *penicillium notatum* abandonne ses recherches jusqu'en 1941.

2° H. W. Florey, qui travaille depuis longtemps sur les antibiotiques, commence, en 1938, à s'occuper de la pénicilline, avec la collaboration successive des Drs E. Chain et E. P. Abraham.

Ces chercheurs emploient une méthode d'extraction comprenant le traitement du bouillon de culture, contenant la pénicilline acide impure en solution aqueuse, par un solvant organique, soit l'éther ou l'acétate d'amyl, et le passage successif de l'agent purifié en une solution aqueuse de pH 5.0 à 6.0. De cette façon, ils obtinrent suffisamment d'une poudre de pénicilline pour réaliser, en février 1941, des essais cliniques, avec un succès temporaire relatif, par manque de substance cristallisée.

3° L'état de guerre, extrêmement pénible pour la recherche, qui existait alors en Angleterre, incite les Drs Fleming et Heatley à venir aux États-Unis, à l'Institut Rockefeller, puis au *National Research Council* à Washington. Dans ce pays, de nouvelles méthodes d'extraction furent employées, en utilisant la souche de A. Fleming, et une large production commence avec le concours des grandes compagnies pharmaceutiques. Les premières expériences américaines furent faites en mars 1942, avec grand succès. La pénicilline fut alors utilisée pour les besoins des armées belligérantes alliées d'abord, et successivement mise à la disposition de tous et chacun.

CARACTÈRES MORPHOLOGIQUES ET BIOLOGIQUES

Le *penicillium notatum* est un champignon de la classe des Moisissures, ayant la même morphologie que ces moisissures vertes que l'on rencontre sur le pain ou, mieux encore, les fruits acides en décomposition ou encore dans le fromage de Roquefort. Il se caractérise par ses filaments aériens, dont l'appareil de reproduction ressemble à un petit balai, à un pinceau, ou encore à la main d'un squelette, laquelle porterait, au bout de chaque phalangette, des chaînettes de petites spores de couleur verdâtre. Le champignon pousse facilement, en quelques jours, sur toute substance organique, sur la gélose maltosée à 2%, mais il faut un milieu spécial liquide pour permettre l'extraction de la substance antibiotique.

P. W. Clutterbuck, R. Lowell et H. Raistrick employèrent le milieu synthétique liquide de Czapek Dox, dont ils isolèrent d'abord une

protéine, puis un pigment jaune soluble, la chrysogénine. Le milieu liquide généralement employé contient plusieurs sels minéraux et du lactose.

Cependant, comme dans le métabolisme du champignon, il ne se forme que très peu de pénicilline, et ceci seulement après quelques jours de culture, un gramme du produit purifié demandant 20 litres de culture, un auteur américain, A. J. Moyer, a constaté que l'addition d'un sous-produit de l'industrie du maïs, la *Corn steeping liquor* favorise grandement la culture du *penicillium notatum*. Le champignon y pousse en une couche superficielle de 1.5 à 2.0 centimètres d'épaisseur, à une température de 22 à 25 degrés C. On a signalé que cette culture est encore accélérée si on ajoute 10% de levures.

Il s'agit d'un aérobie strict, et si on fait des cultures en profondeur dans le milieu liquide, ce qui augmente la production massive, il faut installer un courant d'air forcé fonctionnant de bas en haut. Après trois jours d'ensemencement, apparaissent des petits points blancs, qui forment bientôt un voile en surface. Vers le sixième jour, apparaît, sur le milieu, une teinte bleu verdâtre, et deux jours plus tard, toute la surface est couverte par une couche plissée de *mycelium* avec teinte vert foncé. Alors se produisent, en surface toujours, des gouttelettes jaunes, et tout le milieu devient lui-même teinté, avec un pH de 3.0 à 6.5 ; puis cette acidité diminue, quand la pénicilline apparaît. Quand le pH atteint 7.0, la teinte jaune et la pénicilline augmentent rapidement. Puis le taux demeure constant, sauf si le pH monte à 8.5 ; dans ce dernier cas, la solution devient brun foncé, et la pénicilline disparaît.

EXTRACTION DE LA PÉNICILLINE

Depuis le premier mode d'extraction réalisé par H. Florey et ses collaborateurs, plusieurs techniques nouvelles et plus pratiques ont été employées, et il ne peut être question de les décrire ici.

E. P. Abraham et E. Chain ont employé, comme solvants, l'éther et l'acétate d'amyl : la solution est refroidie entre 0 à 4 degrés C., puis acidifiée avec de l'acide phosphorique à 10% jusqu'à 1.9, et la pénicilline est extraite aussi rapidement que possible.

De façon très générale, l'extraction est directe et à froid par les solvants organiques, ou bien après absorption de la pénicilline par du charbon activé. Alors cette pénicilline ainsi obtenue est purifiée et concentrée.

On fait le titrage, les essais de toxicité, stérilité, pyrogénicité, puis on congèle le liquide à 40 degrés C. sous zéro, et on dessèche dans le vide.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

La pénicilline est un acide très soluble dans l'eau et les solvants organiques : éther, alcool, acétone, acétate d'éthyl, acétate d'amyl, cyclohexanone, dioxane. Elle est moins soluble dans le benjoin, le chloroforme, et le tétrachlorure de carbone. Sa solubilité dans l'eau distillée ou un sérum physiologique est d'environ 5 milligrammes par centimètre cube.

On transforme l'acide pénicillique en sels de baryum, strontium, et surtout de sodium et calcium.

Une pénicilline très purifiée se présente en une poudre cristallisée blanche, mais, en général, le produit non totalement purifié est fourni en une poudre allant du brun au jaune pâle.

C'est une substance instable se détruisant rapidement en solution aqueuse, à la lumière et à la chaleur.

Cependant M. M. Kirby a constaté que les solutions des produits commerciaux du sel sodique de pénicilline conservent leur plein pouvoir antibiotique pendant un minimum de 4 jours à l'étuve, et de 7 jours à la température ambiante. Toutefois il vaut mieux la conserver en poudre anhydre dans le vide et au froid, en ampoules scellées, ce qui garde les propriétés bactériostatiques pendant des mois.

La pénicilline a des propriétés bactériostatiques plutôt que bactéricides, ce qui est très différent comme l'a démontré R. Dubos. Ce produit biologique, comme les sulfamidés d'ailleurs, arrête la croissance des germes microbiens, mais ne les tue pas, comme le font les antiseptiques, qui eux sont bactéricides. A. D. Gardner a constaté par l'étude *in vitro*, que la pénicilline arrête la division des bactéries, et que celles-ci deviennent longues, filamenteuses. De même, L. D. Smith et T. Hay

ont observé que le staphylocoque doré prend l'aspect morphologique de très gros cocci, doublant ou triplant son diamètre habituel.

La toxicité de la pénicilline pour l'animal et l'homme est presque nulle, surtout si on emploie un sel purifié contenant un grand nombre d'unités au milligramme. Cependant, on a signalé des réactions urticariennes et des thrombophlébites au point d'injection.

Le pouvoir bactériostatique de la pénicilline *in vitro* est très marqué, puisqu'un sel ayant une activité de 450 à 500 unités Oxford par milligramme inhibe toute culture de staphylocoque doré en solution de $\frac{1}{20,000,000}$ à $\frac{1}{30,000,000}$.

L'action bactériostatique s'exerce surtout *in vitro*, sur les bactéries gram-positives, comme le staphylocoque doré, streptocoque, pneumocoque, *Bacillus perfringens*, et deux gram-négatives, comme le gonocoque et le méningocoque, de même que sur le tréponème de Schaudinn. L'actinomycète serait aussi susceptible d'être influencé par la pénicilline ; de même que la rickettsia.

Son action *in vitro* est beaucoup plus étendue. Quant aux bactéries gram-négatives des voies digestives, elles ne sont pas influencées, peut-être parce qu'elles sécrètent une enzyme détruisant la pénicilline, soit une pénicillase, ce qui les rend susceptibles d'une autre thérapeutique par la sulfaguanidine, ou encore, pour le bacille d'Eberth, par la streptomycine de Waksman.

La pénicilline est excrétée rapidement de l'organisme : ainsi après une injection intra-veineuse, le rein en élimine 70% en quelques heures. On a préconisé, comme l'ont fait K. H. Beyer et ses collaborateurs, d'injecter, en même temps que la pénicilline, de l'acide para-aminohippurique ce qui garde une concentration plasmatique plus élevée, pendant plus longtemps. On a également proposé de refroidir l'endroit de l'injection ou des applications pour obtenir le même résultat.

Si la pénicilline, de par son peu de toxicité, peut être utilisée sans danger, il faut tout de même savoir que les bactéries peuvent devenir pénicillo-résistantes, comme on en a vues devenir sulfamido-résistantes. Ainsi E. Gallardo constate que sur 108 souches de staphylocoque doré, 22.2% sont spontanément résistantes, et 9.4% le deviennent en 5 à 40 jours.

De même Schmidt et Sesler ont trouvé un pneumocoque de type I devenir résistant à la pénicilline. Il est donc d'une certaine importance d'étudier les souches bactériennes avant le traitement, et même après, si celui-ci est inopérant.

UNITÉ DE PÉNICILLINE

Les termes d'*unité Oxford*, et d'*unité Florey* sont synonymes, et désignent l'activité bactériostatique de la pénicilline.

M. L. Florey et M. A. Jennings ont ainsi défini l'unité de pénicilline : « la quantité de pénicilline qui, dissoute dans 50 c.c. d'un bouillon de viande, inhibe complètement la culture d'une souche-test de staphylocoque doré ».

Il s'agit donc d'une mesure conventionnelle de l'activité de la pénicilline *in vitro*, fixant le chiffre à 500 unités par milligramme.

Cependant, les méthodes de dosages biologiques qui seront étudiées plus loin ne peuvent donner assez de précision. Et il est important que des standards soient définis et adoptés par tous les pays.

Une commission de la *Royal Society de Londres* sous les auspices de la *Permanent Standards Commission League* s'est occupé de cette question en octobre 1944, et a recommandé qu'un sel sodique pur de pénicilline soit gardé en Grande-Bretagne et aux États-Unis comme standard. A l'heure actuelle, on garde à Washington un *standard-étalon* consistant en un sel sodique cristallisé de pénicilline contenant 1,650 unités par milligramme.

MÉTHODES DE DOSAGE DE LA PÉNICILLINE

Depuis A. Fleming, on a proposé plusieurs méthodes de dosage biologique de la pénicilline, permettant de connaître la plus petite quantité susceptible d'arrêter la croissance d'un germe connu.

Trois méthodes principales ont été proposées, soit :

- 1° méthode des dilutions sériées ;
- 2° méthode par néphélométrie ;

3° méthode des godets (*Cup plates*).

1° Méthode des dilutions sériées (*Fleming*) :

Cette méthode consiste à introduire, dans un certain nombre de tubes de culture de bouillon contenant une souche bactérienne à inhibition par la pénicilline bien connue, soit le staphylocoque doré H (*Heatley*), des quantités de pénicilline en solution en doses décroissantes, et à noter à quel pourcentage, correspondant à tant d'unités, la culture est arrêtée. C'est en utilisant cette méthode initiale de A. Fleming, que Florey a dégagé la définition peu satisfaisante de l'unité de pénicilline qui a été donnée plus haut.

2° Méthode par néphélométrie :

Cette méthode consiste à faire des mesures précises, en employant un électro-photomètre, du trouble qui apparaît dans une série de bouillons de culture ensemencés, et, ceci, après un temps fixé et connu de traitement par des quantités échelonnées d'une solution de la pénicilline à éprouver. Évidemment, plus la pénicilline est en quantité suffisamment active, moins la turbidité sera marquée, et inversement.

3° Méthode des « *Cup plates* » de Florey :

Cette troisième méthode, originale et sûre, consiste à ensemencer avec une souche bactérienne (staphylocoque doré H, ou staphylocoque doré n° 209 du *National Institute of Health, U. S. A.*) la gélose en plaque d'une boîte de Pétri, puis à placer sur cette gélose des godets de porcelaine, ou des bagues de verre, dans lesquels on dépose les dilutions de pénicilline à doser. Celles-ci diffusent dans la gélose qui entoure ces bagues de verre et, par le diamètre d'inhibition après un temps fixé autour de chaque cupule, on peut juger de l'activité de tel échantillon de pénicilline.

C'est en se basant sur cette méthode qu'on a pu donner cette autre définition de l'unité Oxford ou Florey : « la quantité de pénicilline qui, dans les conditions citées plus haut, donne une zone d'inhibition de 24 m.m. de diamètre ».

Les milieux de culture employés dans ces trois méthodes ne doivent pas contenir de glucose, car la notatine (Coulthard), la pénatine (Kocholaty) et la pénicilline B (Roberts), provenant également du *penicillium notatum*, ont une action antibactérienne en présence de glucose. De plus, les échantillons de pénicilline à éprouver doivent être en solution aqueuse, et ne pas contenir de solvants organiques.

EMPLOI DE CES MÉTHODES AU LABORATOIRE CLINIQUE

Il est parfois important, et toujours intéressant, de connaître la quantité de pénicilline existant chez un patient au cours du traitement par ce produit biologique. Ces dosages s'effectuent sur le sang, les urines, les exsudats de l'organisme.

Les méthodes du laboratoire sont évidemment tributaires des techniques générales décrites plus haut. C. H. Rammelkamp, en 1942, modifie la méthode des dilutions en série pour l'adopter aux besoins des dosages cliniques sur de petites quantités de sang et d'exsudats. Cette technique consiste à comparer, sur une série de 10 tubes contenant 2 c.c. de bouillon ensemencé avec la souche de staphylocoque doré H, l'activité d'une pénicilline standard à 0.60 unité Florey par c.c., avec une dilution du produit à doser mis en présence de 10 tubes semblablement ensemencés. Les tubes de chaque série où la culture est inhibée correspondent ; et on connaît ainsi le taux de pénicilline du produit à doser par comparaison. On peut également employer cette méthode en milieu solide. Cependant, cette première méthode, de même que la néphélométrie, laquelle a beaucoup de valeur dans les recherches précises, ne sont pas à conseiller, parce que trop complexes en pratique courante.

La méthode idéale pour sa simplicité, et suffisamment précise, est celle des *cup plates*, de Florey, avec les modifications qu'on lui a fait subir. Par cette méthode, en sachant quel est le diamètre de la zone d'inhibition sur une souche-test, obtenue avec une quantité définie de pénicilline, et au moyen de courbes, on dosera, par comparaison, la quantité d'unités de pénicilline dans le sang et les divers liquides de l'organisme.

MOISSISSURES

SOUCHES	ANTIBIOTÉS	BACTÉRIES SUSCEPTIBLES	PROPRIÉTÉS
<i>Penicillium notatum</i>	Pénicilline (1929)	Bactéries gram-positif, Gonocoque, Méningocoque, Spirochètes, Actinomycose, Anaérobies	Non toxique
<i>Penicillium citrinum</i>	Citrinine (1931)	Gram-positif	Toxique
<i>Glodadium fimbriatum</i>	Gliotoxine (1936)	Gram-positif, Para et Dysentérique	Toxique
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Fumigatine (1938)	Gram-positif	Très toxique
<i>Aspergillus clavatus</i>	Clavacine (1942)	Gram-positif	Très toxique
<i>Penicillium notatum</i>	Pénatine (1942)	Gram-positif et négatif	Peu toxique, non active <i>in vivo</i>
<i>Aspergillus flavus</i>	Acide aspergillique (1940)	Gram-positif	Toxique
<i>Aspergillus claviforme</i>	Flavicine		
<i>Penicillium patulum</i>	Claviformine Patuline		

BACTÉRIES

SOUCHES	ANTIBIOTÉS	BACTÉRIES SUSCEPTIBLES	PROPRIÉTÉS
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pyocyanase	Gram-positif et négatif	Non actif <i>in vivo</i>
<i>Bacillus brevis</i>	Pyocyanine	Gram-positif	Toxique
<i>Bacillus brevis</i>	Tyrosinicine	Gram-positif	Usage local
<i>Bacillus brevis</i>	Gramicidine	Gram-positif	Usage local
<i>Bacillus subtilis</i>	Tyrosidine	Gram-positif	
<i>Bacillus brevis</i>	Subtiline	Gram-positif et négatif	
	Gramicidine S (1944)		

ACTINOMYCÈTES

SOUCHES	ANTIBIOTÉS	BACTÉRIES SUSCEPTIBLES	PROPRIÉTÉS
<i>Proactinomyces gardneri</i>	Proactinomycine Gardner (1942)	Gram-positif et négatif : cocci	Toxique
<i>Actinomyces laevidulae</i>	Streptothricine Waksman (1942)	Gram-positif et négatif : cocci	Toxicité peu marquée
<i>Actinomyces griseus</i>	Streptomycine Waksman (1944)	Gram-positif et négatif : Bacille de Koch <i>in vivo</i> , actinomycètes, bacille d'Eberth	Peu toxique

J. V. Cook a proposé une méthode simplifiée consistant à délimiter, au centre d'une plaque de gélose en boîte de Pétri, un rectangle de 5 cms par 2 cms, lequel est imbibé par le liquide à doser ; puis on ensemence en un trait débordant le staphylocoque doré H, lequel est toujours arrêté dans sa croissance par 0.02 d'unité de pénicilline standard (soit à 0.2 d'unité par c. c.). Par conséquent si, par exemple, 0.1 de c.c. du liquide inhibe la culture, on sait que le taux de pénicilline y est au moins à 0.2 d'unité par c.c. On peut encore déposer les dilutions de pénicilline ou du liquide contenant ce produit, dans de simples trous dans la gélose en plaque, *Fleming Agar Hole* ou, plus simplement encore, déposer sur cette gélose ensemencée de petits papiers filtres stériles imbibés de la solution à éprouver. C. H. Rammelkamp s'est servi d'un streptocoque hémolytique à susceptibilité connue vis-à-vis la pénicilline, l'hémolyse du milieu au sang servant de réactif indicateur tant en bouillon que sur gélose.

En terminant ces quelques considérations biologiques sur la pénicilline, voici une liste, forcément abrégée, de quelques autres antibiotes dont quelques-uns du moins sont à l'étude, et même plus, tiennent la vedette.

Voici donc, très brièvement résumées, quelques notions biologiques sur cet antibiotique à multiple emploi qu'est la pénicilline, si appréciée en clinique, puisque, comme le signalait dernièrement A. Frappier, dans 45% des maladies, l'organisme lutte avec les microbes pathogènes.

BIBLIOGRAPHIE

1. K. H. BEYER, H. FLIPPIN, W. L. VERVEY et R. WOODWARD. The effect of para-aminohippuric acid on plasma concentration of penicillin in man, *J. A. M. A.*, **126** : 1007, (déc.) 1944.
2. J. V. COOKE. A simple clinical method for the assay of penicillin in body fluids, *J. A. M. A.*, **127** : 445, (fév.) 1945.

3. J. V. COOKE et D. GOLDRING. The concentration of penicillin in various body fluids during penicillin therapy, *J. A. M. A.*, **127** : 80, (jan.) 1945.
 4. H. COUTIÈRES. *Le Monde vivant*, **1** : 118, Édit. : Soc. des Atlas pittoresques, 1927.
 5. R. J. DUBOS. Antimicrobial agents of biologic origin, *J. A. M. A.*, **124** : 633, (mars) 1944.
 6. ÉDITORIAL. The history of penicillin, *J. A. M. A.*, **126** : 170 (sept.) 1944.
 7. ÉDITORIAL. Secretion of a glucose oxidising enzyme with bacteriostatic property by *Penicillium notatum*. (Hirsch, 1942), *J. A. M. A.*, **124** : 924, (mars) 1944.
 8. A. FRAPPIER. La pénicilline, *Union méd.*, **74** : 726, (juin) 1945.
 9. J. W. FOSTER et H. B. WOODRUFF. Microbiological aspects of penicillin, *Jour. Bact.*, **46** : 187, (août) 1943.
 10. H. W. FLOREY et alii. Further observations on penicillin, *Lancet*, **2** : 177, (16 août) 1941.
 11. M. GIROUX. A propos de pénicilline, *Laval méd.*, **9** : 732, (nov.) 1944.
 12. Sir P. HARTLEY. World standard and unit for penicillin, *Canad. Pub. Health J.*, **36** : 196, (mai) 1945.
 13. M. M. KIRBY. Stability of penicillin solutions at room and incubator temperature, *J. A. M. A.*, **125** : 628, (juil.) 1944.
 14. C. C. LUCAS. Penicillin, *Canad. J. Med. Tech.*, **5** : 89, (sept.) 1943.
 15. C. H. RAMMELKAMP. A method of determining the concentration of penicillin in body fluids and exsudates, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **51** : 95, (oct.) 1942.
 16. A. N. RICHARDS. Penicillin, *J. A. M. A.*, **122** : 235. (mai) 1943.
 17. L. H. SCHMIDT et C. L. DESLER. Penicillin fast bacteria, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **52** : 353, (avril) 1943.
 18. J. J. WOOLEY et H. SCHMIDT. Clinical penicillin assay : an adaptation of the Fleming agar hole, *Tech. Bull. Reg. of Med. Tech.*, **6** : 22, (mars) 1945.
-

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES
SUR LES RÉSULTATS OBTENUS PAR LA PÉNICILLINE
EN CLINIQUE

par

Renaud LEMIEUX

Chef du Service de médecine à l'Hôpital du Saint-Sacrement

L'attribution, ces semaines dernières, du prix Nobel à un des travailleurs de l'École d'Oxford, démontre bien quelle importance les savants du monde entier donnent à la découverte de la pénicilline et quelle reconnaissance l'humanité entend vouer à un de ses bienfaiteurs. Si le génie de l'homme s'est orienté pendant le présent siècle vers la mise au point de tant de formidables engins de destruction, son esprit ne s'est pas moins recueilli pour ajouter une arme nouvelle et puissante contre la maladie et la mort. La liste est déjà très longue des maladies dont le pronostic s'est modifié depuis les premières communications de Florey et de Fleming, et, chaque jour, la littérature médicale vient ajouter de nouvelles précisions et ouvrir des horizons nouveaux à l'emploi clinique de la pénicilline. Il est certain qu'aucun agent thérapeutique n'a subi, au même titre que celui-ci, un contrôle aussi rigide et une critique scientifique aussi sévère ; c'est au besoin urgent des forces armées que nous devons cette surveillance étroite qui s'est exercée, pendant deux ans, sur l'emploi des faibles quantités de ce médicament mises à la disposition du

public ; cette surveillance, si elle a paru ennuyeuse à certains jours, a cependant contribué à préciser, dès le début, le parti que le monde médical pouvait tirer de ce nouvel agent bactéricide en permettant l'usage que chez des malades dont l'agent infectieux influençable avait pu être identifié d'une manière indiscutable. La fin de la guerre et l'intensification dans la production ont fait que, depuis plusieurs mois, la pénicilline est devenu d'un usage courant en clinique, qu'indiscutablement nous l'employons avec moins de discernement et que nous commençons de lui trouver des insuffisances que notre enthousiasme du début ne nous permettait pas de soupçonner. Rien qui doive nous surprendre, d'ailleurs, pas plus pour la pénicilline que pour les autres médicaments, puisque l'histoire se répète pour elle comme elle s'est répétée pour tous ceux dont la grande presse s'est emparée pour remplir ses colonnes ; pour suivre la mode, chaque patient, fébricitant ou non, insiste pour avoir sa dose de pénicilline et, à moins que cela ne soit déjà fait, nous verrons très bientôt les fabricants de pâtes dentifrices et de pommades pour l'acné, ajouter à leur formule un peu de pénicilline, pour prendre plus facilement le marché.

Cinq ans se sont écoulés depuis les découvertes de Florey et de Fleming et déjà, quelques mois après leurs premières publications, on ne comptait plus, grâce à ce merveilleux champ d'observation qu'était la campagne d'Afrique et d'Italie, le nombre de vies humaines qu'on devait à la pénicilline.

L'action antibiotique de certains micro-organismes signalée en 1877, par Pasteur et Joubert, trouvait son application pratique, dans un temps où l'on sacrifiait sans compter à l'égoïsme des peuples, la fleur de leur jeunesse. Dès son introduction en thérapeutique, la pénicilline s'est montrée un agent bactéricide tout aussi puissant que les constatations de Fleming l'avait affirmé ; dénuée de toute toxicité à l'état pur, elle devait avoir sur les agents chimiothérapiques, l'immense avantage de n'ajouter aucun phénomène d'intoxication à des perturbations organiques infectieuses déjà souvent très profondes. Son action bactéricide est loin d'être universelle et constante ; un très grand nombre d'espèces microbiennes sont résistantes à l'action de la pénicilline, nous le savons, tandis que d'autres, généralement influençables, ne sauraient être dé-

truites grâce à des proliférations anatomiques qui sont nées de la longueur de l'infection ou de ses poussées successives.

Il n'est nullement besoin de rappeler que, sensiblement au même titre que les sulfamidés, la pénicilline n'a aucun effet sur les espèces microbiennes gram-négatives, tandis que son pouvoir bactéricide s'exerce généralement sur toute la série des agents gram-positifs ; l'expérience clinique et le maniement journalier de la pénicilline, depuis deux ans, nous a montré combien il était important, avant toute tentative thérapeutique, d'établir, d'une façon précise, les caractères bactériologiques d'une infection pour ne pas courir le risque d'aboutir à un échec dont dépendent souvent, la santé future ou la vie d'un malade.

Il n'est pas besoin, non plus, de rappeler quels sont les modes d'administration de la pénicilline, les voies qu'il faut de préférence choisir et quelle concentration du médicament il faut viser à maintenir, d'une façon aussi constante que possible, dans le sang pour faire rendre au traitement tous les bénéfices que le malade peut en tirer. On a démontré, d'une façon péremptoire, avec quelle facilité et avec quelle rapidité la pénicilline était éliminée de l'organisme ; l'oubli de ce phénomène paraît être souvent une des raisons importantes des insuccès ou des demi-succès que l'on rapporte.

Mais le but du travail de ce soir est de jeter un coup d'œil en arrière, sur le chemin parcouru en clinique depuis l'usage de la pénicilline dans la lutte contre les infections. C'est pourquoi il m'a paru qu'il serait beaucoup plus utile à tous si nous revoyions, à travers la littérature médicale, les résultats qui ont été signalés par les différents observateurs dans le traitement de groupes définis d'infection, plutôt que de faire l'analyse d'observations personnelles, dont le nombre est nécessairement de beaucoup plus restreint puisqu'elles ne s'adressent qu'à un petit groupe de malades, ceux que peut fournir un seul Service médical.

La revue d'une littérature aussi volumineuse que celle qui traite des applications cliniques de la pénicilline et des résultats thérapeutiques obtenus par son emploi depuis quatre ans, oblige, pour en faciliter l'analyse, à des divisions peut-être un peu arbitraires. Ces divisions constitueront autant de chapitres à ce travail.

Nous envisagerons donc les résultats obtenus par l'emploi de la pénicilline :

- 1° au cours des infections du sang ;
- 2° au cours des infections du cœur ;
- 3° au cours des infections du système nerveux central ;
- 4° au cours des infections des voies respiratoires ;
- 5° au cours des infections du système osseux ;
- 6° au cours des infections de la peau et des tissus mous ;
- 7° au cours des infections du système génito-urinaire ;
- 8° au cours d'infections diverses.

1. — INFECTIONS DU SANG

Le traitement des septicémies a constitué, jusqu'à ces dix dernières années, un des problèmes thérapeutiques les plus difficiles. Ceux d'entre nous qui ont connu l'ère de l'électrargol, du collargol, du mercurochrome ou de l'abcès de fixation, se souviennent avec quelle angoisse parfois, ils voyaient sortir de l'étuve du bactériologiste des hémocultures toujours positives ; seuls, les sujets jeunes pouvaient avoir quelque espoir de guérir d'une infection à streptocoques ou à staphylocoques, tandis que chez les malades âgés de plus de 50 ans, la mortalité par infection généralisée dépassait 90%. La venue des sulfamidés en chimiothérapie, et leur emploi énergique au cours des septicémies ont contribué à abaisser d'une façon étonnante la mortalité de 90% à 40%. Il n'en reste pas moins que, pour des raisons diverses, comme par exemple la résistance acquise en cours de traitement vis-à-vis les sulfamidés par les micro-organismes, le pouvoir bactéricide plutôt limité de ces substances, de même que leur toxicité parfois élevée, quatre septicémiques sur dix continuent de mourir. Les premières communications du groupe d'Oxford permettaient d'espérer que la pénicilline devait s'avérer comme un agent anti-infectieux de beaucoup plus actif que tout ce qu'on avait connu jusque-là ; les deux malades souffrant de septicémies, dont Abraham rapportait l'observation, traités avec succès, en août 1941, en étaient des preuves indéniables. Depuis cette première communication, les observations se sont accumulées. Si on fait la somme des infections septicémiques

traitées par la pénicilline, et rapportées dans la littérature médicale en ces quatre dernières années, on atteint le chiffre assez imposant de 244 cas. Or, parmi ces 244 malades, 186 ont guéri, soit 76%. Si l'on prend en considération que, dans ces 244 septicémies traitées par la pénicilline, sont incluses les observations des malades qui ont servi aux premiers essais cliniques de la médication, c'est-à-dire pendant une période où la pénicilline contenait des impuretés en quantité et qu'on en connaissait encore assez mal la posologie, et que, d'un autre côté, bon nombre de ces malades en étaient déjà à une période avancée de leur infection, il est facile de croire qu'une statistique ne comprenant que des cas de date plus récente, doive signaler des guérisons encore plus nombreuses. C'est ainsi que dans une statistique de la Clinique Mayo, publiée en 1944, nous pouvons lire que vingt-cinq (25) des vingt-huit (28) malades souffrant de septicémie de date récente ont guéri, soit 89%, ce qui représente 10% de plus que le pourcentage de guérison calculé comme moyenne de la statistique totale. En dix ans, la mortalité par septicémie a donc déchu de 90% qu'elle était avant la découverte des sulfamidés à 15% ou 20% depuis l'avènement de la pénicilline. C'est incontestablement un résultat étonnant si l'on prend en considération la période relativement courte pendant laquelle s'est opéré ce changement.

Il est intéressant de reprendre la somme des états septicémiques traités par la pénicilline depuis 4 ans, et qui ont servi à la statistique générale citée plus haut, pour répartir ces infections suivant les espèces microbiennes en cause. Sur ces 244 septicémies, 185 étaient d'origine staphylococcique et s'étaient montrées particulièrement résistantes à une sulfamidothérapie intensive ; 73%, soit 133, ont guéri à la suite d'un traitement à la pénicilline. Encore, ici, il ne fait pas de doute que le pourcentage de guérison aurait été plus élevé n'eût été la période d'attente qui s'est écoulée pendant la durée du traitement infructueux par les sulfamidés. L'origine streptococcique a été mise en évidence chez 16 des 244 malades souffrant de septicémie sans atteinte clinique de l'endocarde ; 15 de ces 16 malades ont pu être considérés comme guéris, soit 93%. D'un autre côté, 43 septicémies ont pu être attribuées à des origines diverses : tantôt il s'est agi d'infection pneumococcique, tantôt d'infection neisserienne. De ces 43 malades, 36 ont recouvré la santé, soit

85%. Un fait clinique que l'on relève dans toutes ces observations, c'est que la température tombe progressivement à la normale vers le 8^e ou le 10^e jour et que l'hémoculture demeure négative à partir du 2^e ou 3^e jour du début du traitement.

Tous les auteurs paraissent unanimes à admettre que les insuccès qui ont été enregistrés au cours du traitement des septicémies par la pénicilline, l'ont été chez des malades dont le début de l'infection remontait à une date éloignée ou bien chez ceux où l'on observait des signes cliniques évidents d'une endocardite concomitante. Il ne paraît pas, par ailleurs, exister de contre-indications au traitement des septicémies par la pénicilline et il ne paraît pas, non plus, que l'on doive considérer les insuffisances rénales non plus que les défaillances cardiaques comme des facteurs pouvant gêner la thérapeutique en quelque manière que ce soit.

La technique thérapeutique au cours du traitement des septicémies doit être des plus rigoureuses et plus encore qu'au cours du traitement de toute autre infection ; pendant les premiers jours, il est de toute nécessité de s'efforcer de maintenir, de la façon la plus constante possible, le taux de concentration de la pénicilline dans le sang. Il est bien entendu que la voie idéale d'administration du médicament est la voie intra-veineuse et que la dose totale doit être d'au moins 100,000 unités par jour.

2. — ENDOCARDITES SUB-AIGÜES

Dès les premières publications de Florey, il paraissait évident que les quelques espoirs qu'avaient fait naître les remarquables résultats signalés par tous les observateurs dans le traitement des septicémies par la pénicilline ne devaient pas se réaliser au cours du traitement des endocardites infectieuses. Dans une première communication, publiée par quelques observateurs de la Clinique Mayo, on signalait que si la température du malade revenait à la normale et que si les hémocultures ne montraient plus de streptocoque, après l'administration de fortes doses de pénicilline, ce n'était là qu'un résultat temporaire et illusoire : dès l'arrêt du traitement, la température se rallumait et le sang donnait

de nouveau des signes d'une infection persistante. En 1943, Keefer et Blake faisaient connaître, dans la presse médicale américaine, leur expérience dans le traitement des endocardites infectieuses par la pénicilline. Trois seulement de leur seize malades ont été temporairement améliorés, tandis que la statistique de Dawson, qui comprend dix observations, ne signale qu'une seule guérison. Keefer, Blake et Dawson attribuent leurs échecs thérapeutiques tantôt à des doses insuffisantes de pénicilline dans un temps où on pouvait difficilement s'en procurer, tantôt à la phase avancée de l'infection au moment de l'institution du traitement. Des résultats publiés, en 1944, par Løwe et Rosenblatt étaient toutefois plus encourageants. Ces auteurs imaginèrent d'ajouter aux doses journalières de pénicilline, quelques milligrammes d'héparine, l'héparine étant introduite dans le traitement dans le but de prévenir, au niveau des valvules, les végétations qui empêchent la pénicilline d'atteindre les colonies microbiennes qui y sont cantonnées et d'empêcher, d'un autre côté, les accidents thrombotiques si fréquents qui ajoutent une note de gravité à l'endocardite. L'héparine est administrée de façon à maintenir le temps de coagulation sanguine entre trente et soixante minutes. Dans une première communication, Løwe affirmait la guérison de 100% des sept malades chez qui ce traitement avait été appliqué ; dans une publication subséquente, 22 nouveaux malades pouvaient être comptés comme guéris. Des résultats aussi brillants ne permettent pas moins de douter de la guérison définitive chez tous les malades de Løwe, et seul le recul du temps permettra d'accepter sans réserve toutes les affirmations de cet observateur. Une étude attentive des publications des derniers mois sur le traitement des endocardites par la pénicilline permet de conclure qu'un très grand nombre de guérisons n'ont été que des guérisons temporaires et, qu'après avoir été en apparence bonne santé, un certain nombre de ces malades ont de nouveau souffert de la reprise de l'infection. L'étude de l'influence de la pénicilline *in vitro* sur certains groupes de streptocoques permet de reconnaître que quelques types sont particulièrement résistants tandis que des types voisins, mais toujours de la même famille, sont facilement détruits. Ce phénomène est particulièrement évident pour le groupe des *viridans*. D'ailleurs, l'infection disparue laisse toujours un endocarde touché

profondément au point de vue anatomique, et toujours susceptible d'être infecté de nouveau.

Les doses journalières de pénicilline employées dans le traitement des endocardites doivent être très élevées, en moyenne 200,000 à 300,000 unités, par vingt-quatre heures et par voie intra-veineuse de préférence pour maintenir la concentration sanguine constante la plus élevée possible. Les hémocultures se répètent tous les deux ou trois jours et le traitement doit se poursuivre pendant les quinze ou vingt jours qui suivent les dernières hémocultures négatives. Löwe a donné à quelques-uns de ses malades des doses totales de pénicilline qui ont atteint chez quelques-uns jusqu'à 30,000,000 d'unités dans l'espace d'un mois.

Quant au traitement pénicilline-héparine, il n'est pas sans danger et il ne saurait être conseillé comme pratique courante dans le traitement des endocardites, à moins que la pénicilline seule ait donné lieu à un échec thérapeutique complet. Le maintien d'un temps utile de coagulation prolongé par des doses journalières d'héparine comporte une surveillance difficile et la variabilité brusque entraîne des accidents sérieux. Notre expérience dans le maniement de l'héparine associée à la pénicilline nous a permis d'observer des accidents tout à fait identiques à ceux qu'ont rapportés un bon nombre d'auteurs.

La pénicilline n'a aucune action sur l'évolution du *rhumatisme cardiaque*. La statistique de Forster est très explicite à ce sujet : des 38 malades souffrant d'endocardite rhumatismale évolutive, aucun n'a bénéficié du traitement à la pénicilline, malgré qu'un certain nombre d'entre eux aient reçu des doses totales de plusieurs millions d'unités; chez la grande majorité, la pénicilline s'est montrée impuissante non seulement à guérir l'infection, mais aussi à en arrêter l'évolution. Cet échec paraît être une preuve assez nette que l'infection rhumastimale n'est pas due au streptocoque hémolytique comme on l'a si souvent affirmé.

3. — INFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Un certain nombre des éléments pathogènes que l'on retrouve habituellement dans les infections du système nerveux central s'étant montrés particulièrement influençables par la pénicilline au cours des

expériences d'Oxford, spécialement les méningocoques, les staphylocoques et les streptocoques, on devait s'attendre que, de très bonne heure, les expériences soient poussées avec vigueur. Les merveilleux résultats obtenus par l'utilisation des sulfamidés semblent avoir été une des raisons d'un certain désintéressement manifesté par les cliniciens à l'égard de la pénicilline dans le traitement des piemérités.

Les premiers observateurs à faire mention du traitement par la pénicilline des infections méningées à méningocoques paraissent avoir été Keefer et Blake. Dès le début de 1943, ils rapportaient l'observation de cinq patients traités, dont quatre étaient considérés comme guéris, l'échec thérapeutique ayant été attribué au fait que, chez le malade décédé, aucun traitement rachidien n'avait été fait. La statistique la plus significative de l'influence curative de la pénicilline dans les infections méningées à méningocoques est celle de Rosenberg et Arling. Cette statistique comporte 86 cas de méningite ; 82 de ces malades ont guéri, soit 95%. D'après Rosenberg, lorsque la pénicilline est introduite dans l'organisme par la voie intra-veineuse ou par la voie intra-musculaire une très faible quantité du médicament peut atteindre les méninges, et cette quantité varie considérablement suivant les sujets, et l'utilisation de ces deux voies d'administration constitue un élément de fausse sécurité lorsqu'elles sont seules employées. Des auteurs anglais, comme Meads se montrent cependant moins enthousiastes que Rosenberg et que les auteurs américains. Meads affirme avoir eu des échecs dans près de 50% des cas ; ces échecs seraient attribuables à des variétés de méningocoques particulièrement résistantes à l'effet de la pénicilline et il en conclut que les sulfamidés sont encore les agents les meilleurs et les plus sûrs dans le traitement des infections des méninges à méningocoques du type 1. Il ne fait pas de doute qu'avant d'entreprendre le traitement par la pénicilline, d'une infection aussi rapidement mortelle, il est prudent de faire une identification de la variété des méningocoques en cause et de reconnaître leur susceptibilité à la médication. Dès que le diagnostic est établi, l'administration de la pénicilline doit se faire à la fois par voie intra-rachidienne et par voie intra-veineuse, à raison de 15,000 à 20,000 unités, par voie intra-rachidienne, toutes les 24 heures, et 100,000 unités par voie intra-veineuse.

Les méningites à pneumocoques répondent beaucoup moins favorablement au traitement, fort probablement à cause de la sensibilité très variable à la pénicilline des différentes familles de pneumocoques. D'un autre côté, la formation, dès le début de l'infection méningée, d'exsudats abondants et épais, empêcherait le contact et l'action antibiotique du médicament. Les cas de méningites pneumococciques traités par la pénicilline, rapportés jusqu'en janvier 1945, se chiffrent à environ 200. Le pourcentage de guérison peut s'établir sensiblement entre 40% et 45%. Ce pourcentage paraît très bas, mais il n'est nullement inférieur au pourcentage obtenu avec les autres modes de traitement ; jusqu'ici, on doit continuer de considérer la méningite à pneumocoques comme une maladie grave. Certains auteurs ont combiné la pénicilline et les sulfamidés pour obtenir des résultats surprenants. Sur douze méningites à pneumocoques traitées par la méthode mixte, Waring a pu enregistrer onze guérisons.

La technique du traitement par la pénicilline seule est absolument la même que celle qui est employée dans les méningites à méningocoques. Quant à l'emploi combiné de la pénicilline et des sulfamidés, il doit viser à maintenir une concentration sanguine sulfamidée au voisinage de 14 à 18 mgms par 100 c.c. de sang.

Dans la littérature médicale des deux dernières années, il est fait mention de 11 cas de méningites à staphylocoques dans le traitement desquelles la pénicilline a été employée ; 7 de ces méningites ont guéri, soit 63%. D'un autre côté, il n'est à peu près pas fait mention des états méningés streptococciques et c'est à peine si l'on peut relever quelques observations avec une mortalité qui s'élève à 70%. La plupart de ces malades étaient porteurs d'un abcès du cerveau.

Les premiers essais de la pénicilline comme traitement préventif à la suite des blessures du cerveau ont été faits par les observateurs anglais pendant la campagne de Sicile et d'Italie. L'étude la plus récente a trait à 129 blessés ; chez un tiers d'entre eux, les blessures dataient déjà de plusieurs heures ; deux seulement ont développé des infections fatales. Le traitement s'est résumé, pour les plaies de moins de 72 heures, en plus du traitement général, à saupoudrer les surfaces dénudées avec un mélange contenant de la pénicilline et des sulfamidés.

Dans les plaies plus anciennes, les surfaces sont excisées, les cavités drainées et le champ, recouvert du même mélange.

4. — INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES

Les magnifiques résultats obtenus par les sulfamidés dans le traitement des angines à streptocoque en ont fait une médication de choix ; ces résultats ne paraissent pas être surpassés par aucune autre forme de traitement. Quelques auteurs ont tenté l'usage de la pénicilline en certaines occasions lorsque le malade tolérait mal les sulfamidés ou que la guérison tardait à venir parce qu'ils se trouvaient en présence de variétés microbiennes sulfamido-résistantes. En plus de la forme d'administration générale par voie intra-musculaire ou par voie intraveineuse, la pénicilline a été appliquée directement dans le pharynx sous forme de bouillon ou de solutions concentrées en pulvérisations.

Quelques auteurs ont étudié l'effet de la pénicilline chez les porteurs de germes diphtériques. Pendant toute la durée du traitement, ils ont pu se rendre compte que les cultures étaient négatives pour redevenir positives aussitôt après l'arrêt du traitement. Il va de soi, que si la pénicilline influence rapidement, *in vitro*, les colonies de bacilles de Lœffler, elle n'a, *in vivo*, que peu d'effet sur la marche et la progression de la maladie et l'on ne saurait commettre la grave imprudence de ne pas l'associer à la sérothérapie dans le traitement des diphtéries aiguës.

Pneumonies. — Depuis l'avènement de l'ère des sulfamidés, nous avons vu se modifier, d'une façon étonnante, et l'évolution et le pronostic des pneumonies. Le diagnostic une fois établi et le traitement institué, la guérison, à peu près certaine, n'est plus qu'une question de quelques jours tout au plus. Les sulfamidés paraissent avoir pris dans la thérapeutique des pneumonies une place de choix. Cependant, quelques pneumonies, rares il est vrai, se sont montrées particulièrement résistantes malgré des doses élevées. Il s'agirait d'infections pulmonaires dont les éléments infectants, certains pneumocoques, auraient acquis une résistance particulière aux sulfamidés ou bien d'infections mixtes où des staphylocoques ou des streptocoques seraient devenus les éléments prédominants.

Dans le traitement des pneumonies franches, la pénicilline donne d'excellents résultats comme nous avons tous pu le constater à maintes reprises et comme le démontre la communication de Tillett et Cambier ; en effet, 97% de leurs 56 malades ont guéri dans l'espace de 36 à 48 heures. Ces résultats, cependant, ne paraissent guère meilleurs que ceux que donnent les sulfamidés ; la pénicilline a cependant cet avantage sur les produits chimiques qu'elle n'est pas susceptible d'être mal tolérée. Certaines pneumonies bâtarde soit à prédominance de staphylocoques, soit à prédominance de streptocoques paraissent tout aussi sensibles que les pneumonies franches à l'action de la pénicilline.

Quant à la *pneumonie atypique*, dont on a beaucoup parlé il y a quelques mois, elle ne paraît pas guérir plus facilement avec la pénicilline qu'avec les sulfamidés.

La technique de l'administration de la pénicilline ne diffère en rien de la technique classique des 100,000 ou 200,000 unités par 24 heures.

Les pleurésies purulentes, dont l'élément infectant est, dans la très grande majorité des cas, un bacille gram-positif, ont aussi servi de champ d'action à la pénicilline. La plèvre malade se comporte vis-à-vis de la pénicilline de la même façon que la séreuse méningée : elle forme comme une barrière et ne laisse pénétrer dans les cavités pleurales qu'une très faible quantité du médicament introduit dans la circulation. On ne saurait donc obtenir une stérilisation des plèvres qu'en les mettant en contact direct avec la pénicilline par des injections intra-thoraciques. Un bon nombre de pleurésies à pneumocoques ont pu être guéries sans intervention chirurgicale par un traitement général et par des injections intra-thoraciques après aspiration d'une partie du contenu de la cavité pleurale. C'est ainsi que sept des huit malades de Tillett et Cambier ont guéri sans costotomie, en ne gardant comme seule séquelle de leur infection qu'un épaissement pleural. En général, une ou deux injections de 15,000 à 30,000 unités suffisent à rendre amicrobien le pus pleural : le liquide se résorbe progressivement et la costotomie ne devient nécessaire que pour vider la cavité de l'excès de fibrine, ou bien encore pour défaire certaines adhérences qui limitent les lacs purulents qui n'ont pu être touchés par la pénicilline.

Les abcès à staphylocoques et streptocoques de la grande cavité pleurale guérissent aussi facilement que les abcès à pneumocoques par la méthode combinée d'introduction ; comme dans certains empyèmes pneumococciques, le drainage devient parfois nécessaire pour vider la cavité pleurale d'un excès de fibrine, malgré la stérilité apparente du milieu.

Bon nombre d'observateurs ont aussi rapporté des abcès pulmonaires guéris cliniquement et radiologiquement. Une des premières publications en a été faite par Florey et Fleming. Notre expérience nous laisse un peu perplexe et les échecs que nous avons observés nous portent à croire que le pourcentage des guérisons obtenues par la pénicilline dans le traitement des abcès pulmonaires n'est peut-être pas tellement plus élevé que celui que peuvent donner les autres modes de traitement. En effet, bon nombre de microbes que l'on retrouve dans le pus des abcès ne paraissent nullement subir l'influence du médicament, même administré à hautes doses et pendant plusieurs jours. Il s'est souvent agi de micro-organismes sulfamido-résistants.

5. — INFECTIONS DU SYSTÈME OSSEUX

Les premiers essais de la pénicilline dans le traitement des ostéomyélites aiguës et des ostéomyélites chroniques ont été faits dès 1941 ; les observateurs n'étaient pas sans avoir été frappés de l'action rapide et indiscutable de la pénicilline sur la famille des staphylocoques ; cette action, il était rationnel qu'elle fut sensiblement la même au cours d'une série de maladies rattachables aux mêmes espèces microbiennes, particulièrement les ostéomyélites. Les premières observations de Florey ont paru justifier ces espérances ; cependant les publications anglo-américaines des deux ou trois dernières années nous permettent de conclure à des résultats quelque peu différents. Si l'on parcourt la statistique américaine, on peut constater, par exemple, que environ 50% seulement des ostéomyélites aiguës ont pu être considérées guéries sans qu'il ait été nécessaire de pratiquer de drainage osseux. Il s'agit, bien entendu, de manifestations aiguës de l'infection, avant cette période des thromboses vasculaires et de la formation des séquestres ; dès qu'ils

sont formés, le traitement médical à la pénicilline s'est avéré inefficace sans une intervention chirurgicale. Les suites opératoires, lorsque le traitement a été combiné, sont beaucoup plus courtes, la réparation osseuse complète est plus rapide et la répétition des opérations, si souvent nécessaire autrefois, n'est, en général, plus indiquée. Au cours des manifestations aiguës d'une ostéomyélite, un traitement intensif à la pénicilline peut arrêter l'évolution de l'infection, amener une disparition de tous les symptômes avant même qu'on ait pu observer d'image radiologique. Certains auteurs ont cependant signalé que, dans un bon nombre de cas, il s'est agi tout simplement du retard d'apparition d'une image radiologique qui ne manque pas de se montrer en même temps que la symptomatologie attire l'attention si le traitement n'est pas poursuivi suffisamment longtemps. Des contrôles radiologiques répétés deviennent nécessaires dès qu'en pleine phase aiguë, on a pu déceler une image anormale ; une destruction osseuse rapidement évolutive, mise en évidence par des radiographies en série, indiquera la nécessité d'un drainage osseux qui préviendra ainsi la formation de séquestres. L'ostéomyélite des os plats paraît réagir à l'action de la pénicilline beaucoup plus facilement que l'ostéomyélite des os longs et nécessiter beaucoup moins souvent de drainage chirurgical.

Dans les ostéites aiguës des os de la face, où l'élément microbien en cause est, la plupart du temps, un streptocoque anaérobie, l'association de la pénicilline au drainage chirurgical a donné des résultats inespérés tant sur la durée de l'infection que sur le peu d'étendue des délabrements osseux.

Le problème du traitement de l'ostéomyélite chronique demeure inchangé : l'emploi de la pénicilline après le curettage de l'os malade, ne semble pas influencer le cours de la guérison ; peut-être observe-t-on moins de récidives lorsque le traitement est poursuivi pendant longtemps.

6. — INFECTIONS DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS

Les infections de la peau sont, en général, influençables rapidement par la pénicilline. Des pommades renfermant 400 unités au gramme sont communément employées localement en même temps que le

médicament est administré par les voies ordinaires. C'est ainsi que Christie et Barron ont pu rapporter, dans le traitement de certains eczémas jusque-là rebelles à tout traitement, des guérisons rapides. Il s'agissait tantôt de manifestations eczémateuses de la face, infectées secondairement par du staphylocoque, tantôt de lésions du même genre implantées aux mains. Malgré certaines récidives, légères, l'état de ces malades aurait été indiscutablement amélioré.

Nous avons tous l'expérience de l'action de la pénicilline dans le traitement de la furonculose : en général, quelques cent mille unités amènent une guérison rapide, la plupart du temps sans suppuration du furoncle si le traitement a été commencé de très bonne heure. Cette action de la pénicilline dans la furonculose de la face et du nez est particulièrement précieuse. Le traitement local des furoncles par la pénicilline paraît inutile malgré que certains auteurs aient préconisé des infiltrations en couronne, à la base du furoncle, de sérum physiologique renfermant quelques centaines d'unités de pénicilline.

Dans l'impétigo de la face et dans le sycosis, la guérison des lésions cutanées paraît être beaucoup plus rapide avec la pénicilline qu'avec l'emploi des traitements ordinaires. Après le décapage de la peau et l'enlèvement des croûtes, la pénicilline est appliquée localement sous forme de pommade ou de pansements imbibés de solution de pénicilline pendant que l'administration du médicament est faite par les voies ordinaires. Dans un certain nombre de cas, cependant, la guérison n'est que temporaire et l'infection récidive.

La guerre aura fourni la plus belle expérience dans le traitement des plaies par arme à feu et le nombre est incalculable de blessés qui doivent la vie ou la conservation d'un membre à l'institution précoce d'un traitement à la pénicilline ; dans une statistique, Bentley affirme que 95% des blessés, dont les plaies ont été traitées parfois plus de 24 heures après le premier pansement, ont guéri par première intention à la suite d'un traitement tant local que général à la pénicilline. Brown met en opposition 100% de guérisons chez des blessés par arme à feu traités par la pénicilline, avec 23% d'échecs dans un autre groupe où le traitement a consisté en des sutures simples après désinfection par les moyens ordinaires.

Dans le traitement des brûlures comme dans les soins post-opératoires à la suite des greffes, les applications locales de pénicilline, en pommade ou en solution, ont permis des guérisons rapides avec un minimum d'infection secondaire, de plaies vicieuses ou de perte de greffons comme la chose se produisait dans environ 33% des cas.

7. — INFECTIONS DES VOIES GÉNITO-URINAIRES

La rapide expansion des maladies vénériennes entraînée par la guerre a servi à mettre à l'épreuve l'efficacité de la pénicilline surtout dans les infections gonococciques. Dès l'introduction en clinique vénérienne des sulfamidés on a, un moment, pu croire qu'il serait possible de contrôler définitivement cette infection ; l'expérience a cependant vite montré que quelques variétés de la série neisserienne étaient des sulfamido-résistants ou qu'elles le devenaient très rapidement. De cette résistance particulière de certains groupes de diplocoques, il résultait qu'un bon nombre d'uréthrites continuaient d'évoluer malgré une thérapeutique intensive par toutes les variétés de sulfamidés combinées à la pyréthérapie. C'est à ce moment que les expériences de Fleming ont démontré, d'une façon péremptoire, que malgré qu'en général la pénicilline n'avait pratiquement d'influence que sur les micro-organismes gram-positifs, elle détruisait rapidement, *in vitro*, les colonies de gonocoques. L'École d'Oxford de conclure que cette action de la pénicilline devait s'étendre aux différents groupes des diplocoques de Neisser ; six cultures de groupes différents étaient stérilisées par des dilutions de pénicilline au $1/20,000,000^e$ tandis qu'une septième nécessitait une dilution au $1/32,000^e$. L'enthousiasme soulevé dès les premières publications des résultats cliniques obtenus par l'application de la pénicilline en vénéréologie a été quelque peu refroidi par l'expérience des deux dernières années. Malgré les échecs, il n'en reste pas moins vrai que la pénicilline constitue, à plusieurs points de vue, un des meilleurs traitements des infections gonococciques. En effet, une statistique qui comprend 7,753 cas, comme total des résultats publiés avec analyse dans les journaux médicaux, en 1942-43-44, montre que 7,549 malades ont été guéris, soit 97.4%. Comme la grande majorité des malades dont

il est fait mention dans ces analyses étaient porteurs d'une gonococcie considérée comme sulfamido-résistante, il est indiscutable que la pénicilline a une haute valeur thérapeutique, d'autant plus que le temps moyen de traitement, jusqu'à la négativation des frottis, a été de trente-six à quarante-huit heures. Certaines uréthrites, cependant, nécessitent la reprise du traitement, et parfois sans succès. Cette résistance à la pénicilline est difficile à expliquer, d'autant plus que la quantité du médicament a dépassé les doses classiques et qu'il a été administré de la façon la plus régulière. Les doses généralement employées paraissent être en moyenne de 150,000 unités. Des publications récentes nous apprennent les résultats remarquables obtenus par des injections de pénicilline en suspension dans de l'huile ou de la cire d'abeilles. La dose totale de 300,000 unités est administrée en une seule injection. Ce mode de traitement s'avère particulièrement utile et pratique parce qu'il ne nécessite pas l'admission du malade dans une clinique et qu'il ne l'éloigne pas de son travail. Malgré des doses plus élevées, la pénicilline s'est montrée tout aussi efficace dans le traitement des infections gonococciques chez les femmes. Les complications annexielles nécessitent plusieurs jours de traitement et, après leur guérison clinique, la courbe de la sédimentation reste au-dessus de la normale plusieurs jours après la cessation du traitement.

8. — INFECTIONS DIVERSES

L'influence rapidement curative de la pénicilline dans l'infection gonococcique des voies génitales permettait de prévoir des résultats sensiblement identiques au cours de l'évolution des complications. Les salpingites, les orchites sont en effet rapidement guéries par quelques centaines de mille unités de la médication. Cependant certaines complications, comme les arthrites, sont plus résistantes à l'action de la pénicilline, malgré qu'il ait été prouvé qu'il soit possible de retrouver dans les liquides d'articulations des malades sous traitement, environ la moitié de la concentration de la pénicilline sanguine. Les résultats n'en sont pas moins remarquables, si l'on veut bien se souvenir que l'on considère que la durée moyenne d'une arthrite gonococcique traitée par les moyens

ordinaires, dépasse plusieurs semaines et que la sédation des phénomènes articulaires des arthrites soumises à l'influence de la pénicilline se produit entre quelques jours et deux semaines environ, ce qui constitue déjà un assez remarquable succès. L'influence de la pénicilline sur les arthrites gonococciques a été niée par un bon nombre d'observateurs. Cette divergence d'opinion paraît découler tout simplement du fait que la médication a été instituée chez un certain nombre de malades sans qu'on ait distingué l'arthrite de date récente de l'arthrite qui datait déjà de plusieurs mois et au niveau de laquelle il s'était produit des modifications anatomiques importantes. Si la pénicilline détruit rapidement l'infection des arthrites dont le début remonte à quelques jours, elle ne saurait chez les malades porteurs d'arthrites anciennes avec modifications importantes des téguments articulaires et des surfaces osseuses, entraîner la réparation histologique des lésions considérées comme irréparables.

Une erreur de diagnostic est facile entre l'origine gonococcique d'une arthrite ancienne et l'origine rhumatismale banale d'une arthrite évoluant concomitamment avec une uréthrite. Cette erreur est malheureusement souvent impossible à éviter, et l'inefficacité du traitement par la pénicilline, des arthrites non gonococciques sert indiscutablement à nier parfois toute influence à la pénicilline sur l'évolution des arthrites infectées par le diplocoque à Neisser.

D'un autre côté, si l'on admet que c'est dans à peine 30% des cas seulement qu'il est possible de retrouver l'élément gonococcique infectant dans le liquide des articulations malades, il n'est pas surprenant qu'un traitement, établi sans preuve absolue quant à la nature de l'infection, ait des chances d'être appliqué dans des cas où l'action de la pénicilline est généralement reconnue comme nulle.

La statistique de Dawson a tendance à prouver qu'au cours des infections de date récente, l'arthrite gonococcique, avec un traitement adéquat, guérit dans l'espace de quelques heures à quelques jours. Les malades de Dawson ont guéri d'une façon complète et définitive. Le traitement a consisté à introduire dans l'articulation, après soustraction d'une certaine quantité de liquide, 10,000 unités de pénicilline par jour. Ce traitement local, bien entendu, vient compléter le traitement général.

Harrell, d'un autre côté, affirme que ce traitement mixte, local et général, n'est souvent pas nécessaire et que seules les injections journalières de pénicilline, par voie intra-veineuse ou par voie intra-musculaire, sont suffisantes à entraîner la guérison.

Gangrène gazeuse.—Bon nombre de microbes anaérobies influençables *in vitro* par la pénicilline n'ont pas manqué d'attirer l'attention des cliniciens. Parmi ces éléments microbiens, ceux que l'on retrouve régulièrement au cours des gangrènes gazeuses ont été soumis à une série d'expériences cliniques. Ces expériences, toutefois, n'ont pas permis de prouver que la pénicilline seule pouvait être suffisante dans le traitement des gangrènes. On sait que dans ces genres d'infection, en plus des espèces microbiennes, les tissus nécrosés et le milieu circulant contiennent des toxines qui constituent la gravité même de la maladie et sur lesquelles la pénicilline ne saurait avoir une influence. Bon nombre d'auteurs anglais ont démontré d'une façon très nette, que le traitement de la gangrène gazeuse doit être un traitement mixte par le sérum, la pénicilline et l'intervention chirurgicale.

Au printemps de 1944, en Italie, Jeffrey et Thompson ont eu l'occasion de traiter 33 malades porteurs de telle gangrène et d'en rapporter l'histoire clinique. Leur méthode de traitement a consisté dans l'utilisation à la fois de la pénicilline, du sérum antigangréneux et des interventions chirurgicales. De ces malades, 63.3% ont guéri et la mortalité de 36% de ces 63 malades a été attribuée à des néphrites par surcharge rénale en toxines apparue dès les premiers jours de la gangrène.

La statistique de Harrell donne 75% de bons résultats avec un traitement combiné, sérum, pénicilline et chirurgie.

Notre expérience est plutôt limitée dans le traitement des gangrènes gazeuses par la pénicilline. Toutefois, un malade que nous avons eu l'occasion d'observer a guéri rapidement d'une infection à *perfringens* par la méthode classique du sérum, la pénicilline et le drainage chirurgical.

La quantité de pénicilline administrée par voie intra-veineuse est variable et dépend nécessairement de la gravité et de l'étendue de l'infection.

Il ne fait pas de doute que le très petit nombre de gangrènes gazeuses qu'on ait eu à déplorer pendant la dernière guerre est dû aux doses préventives de pénicilline que recevaient indistinctement tous les blessés.

Les virus, surtout les petits comme ceux de l'influenza et de la poliomyélite, subissent assez peu l'influence de la pénicilline tandis que les virus intermédiaires, comme ceux qui sont à l'origine de la psittacose, seraient détruits *in vitro* par cet antibiotique.

Nous connaissons, depuis longtemps, l'influence de la pénicilline sur l'évolution des anthrax. Si le traitement est appliqué de très bonne heure et d'une façon énergique, l'anthrax cesse d'évoluer, la cellulite des tissus voisins disparaît et il n'est souvent pas besoin d'intervention chirurgicale avec curettage et drainage pour compléter la guérison ; c'est à peine si on assiste à la formation d'une petite quantité de liquide sale qu'une simple ponction à l'aiguille réussit à évacuer.

La pénicilline, même donnée à hautes doses, n'offre aucun danger ; cependant, quelques ennuis ont été signalés comme, par exemple, les douleurs musculaires à l'endroit de l'injection ou des réactions veineuses au niveau du vaisseau traumatisé par l'injection. La douleur musculaire est difficile à expliquer, surtout lorsque la technique de l'injection a été bien suivie et que la pénicilline a été dissoute dans du sérum physiologique. Pour certains observateurs, il s'agirait tout simplement de la présence de certaines impuretés dans le médicament. Quant aux réactions veineuses, elles sont d'origine irritative et on peut les considérer non comme des phlébites, mais plutôt comme des pseudo-phlébites dont la durée est éphémère et qui disparaissent dans l'espace de quelques heures.

Les réactions fébriles avec frissons, qui ont été signalées au début de l'emploi de la pénicilline, paraissent maintenant ne plus se produire depuis que l'on a réussi à débarrasser la pénicilline des impuretés qu'elle contenait. La disparition de ces éléments pyrogènes est d'autant plus marquée que la concentration du médicament (en milligrammes) est plus élevée.

Pour ce qui est des réactions urticariennes elles sont extrêmement rares et méritent à peine d'être signalées.

Voilà les quelques considérations générales que l'on peut dégager en parcourant la littérature médicale pour ce qui a trait à l'application clinique de la pénicilline. Il est certain que le champ d'action de cette médication antibiotique ne saurait s'arrêter aux limites actuelles. Tous les jours, à mesure que l'expérience s'accroît, les résultats que l'on obtient sont de plus en plus intéressants, avec la variation des doses, leur augmentation et les méthodes d'administration du médicament. La pénicilline est le premier antibiotique actif d'une liste qui promet d'être longue et à laquelle s'ajouteront bientôt la gramicidine, la streptothricine, la streptomycine, et quelques autres qui ne sont encore qu'à l'état embryonnaire comme la citrinine, la gliotoxine, la fumigatine, la patuline, etc.

BIBLIOGRAPHIE

- W. E. HERRELL, Dorothy H. HEILMAN et H. L. WILLIAMS. The clinical use of penicillin, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, **17** : 609, (30 déc.) 1942.
- W. E. HERRELL. Further observations on the clinical use of penicillin, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, **18** : 65, (10 mars) 1943.
- C. S. KEEFER, F. G. BLAKE, E. K. MARSHALL, Jr., J. S. LOCKWOOD et W. B. WOOD, Jr. Penicillin in the treatment of infections ; a report of 500 cases, *J. A. M. A.*, **122** : 1217, (28 août) 1943.
- D. S. LIKELY et M. Y. SWIRSKY. Staphylococcus aureus septicemia treated with penicillin, with report of drug side effects, *J. A. M. A.*, **123** : 956, (11 déc.) 1943.
- N. SILVERTHORNE. Penicillin in treatment of hemolytic staphylococcal septicemia, *Canad. M. A. J.*, **49** : 516, (déc.) 1943.
- M. H. DAWSON et Gladys L. HOBBY. The clinical use of penicillin ; observations in one hundred cases, *J. A. M. A.*, **124** : 611, (4 mars) 1944.
- W. E. HERRELL. The clinical use of penicillin ; an antibacterial agent of biologic origin, *J. A. M. A.*, **124** : 622, (4 mars) 1944.
- R. J. BOLLER. Case of staphylococcal septicemia treated with penicillin, *J. A. M. A.*, **125** : 629, (1^{er} juil.) 1944.

- D. H. ROSENBERG et P. A. ARLING. Penicillin in the treatment of meningitis, *J. A. M. A.*, **125** : 1011, (12 août) 1944.
- Léo LÆWE, Philip ROSENBLATT, H. J. GREENE et Mortimer RUSSELL. Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis : report of seven consecutive successfully treated patients, *J. A. M. A.*, **124** : 144, (15 jan.) 1944.
- B. C. COLLINS. Subacute bacterial endocarditis treated with penicillin, *J. A. M. A.*, **126** : 223, (23 sept.) 1944.
- E. P. FOSTER, G. C. McEACHERN, J. H. MILLER, F. E. BALL, C. S. HIGLEY et H. A. WARREN. The treatment of acute rheumatic fever with penicillin, *J. A. M. A.*, **126** : 281, (30 sept.) 1944.
- W. E. HERRELL, D. R. NICHOLS et Dorothy H. HEILMAN. Penicillin ; its usefulness, limitations, diffusion and detection, with analysis of 150 cases in which it was employed, *J. A. M. A.*, **125** : 1003, (12 août) 1944.
- P. O. HAGEMAN, S. P. MARTIN et W. B. WOOD, Jr. Penicillin : clinical study of its therapeutic effectiveness, *J. A. M. A.*, **124** : 798, (18 mars) 1944.
- A. J. WARING, jr et M. H. D. SMITH. Combined penicillin and sulfonamide therapy in the treatment of pneumococcic meningitis, *J. A. M. A.*, **126** : 418, (14 oct.) 1944.
- G. C. STRUBLE et J. G. BELLOW. Studies on the distribution of penicillin in the eye ; and its clinical application, *J. A. M. A.*, **125** : 685, (8 juil.) 1944.
- C. A. SWANSON et D. C. BAKER, jr. The use of penicillin in diseases of the ear, *J. A. M. A.*, **126** : 616, (4 nov.) 1944.
- E. W. BOLAND, N. E. HEADLEY et P. S. HENCH. The effect of penicillin on rheumatoid arthritis, *J. A. M. A.*, **126** : 820, (25 nov.) 1944.
- Rose COLEMAN et Wallace SAKO. Treatment of multiple furunculosis with penicillin, *J. A. M. A.*, **126** : 427, (14 oct.) 1944.
- W. E. HERRELL, E. N. COOK et Luther THOMPSON. Use of penicillin in sulfonamide resistant gonorrheal infections, *J. A. M. A.*, **122** : 289, (29 mai) 1943.

- C. P. MILLER, W. W. SCOTT et Velma NØLLER. Studies on the action of penicillin. The rapidity of its therapeutic effect on gonococcic urethritis, *J. A. M. A.*, **125** : 607, (1^{er} juil.) 1944.
- T. H. STERNBERG et T. B. TURNER. The treatment of sulfonamide resistant gonorrhea with penicillin sodium : results in 1,686 cases, *J. A. M. A.*, **126** : 157, (16 sept.) 1944.
- R. B. GREENBLATT et Anita STREET. Penicillin for the treatment of chemoresistant gonorrhea in the female, *J. A. M. A.*, **126** : 161, (16 sept.) 1944.
- F. R. HEILMAN et W. E. HERRELL. Penicillin in the treatment of experimental ornithosis, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, **19** : 57, (9 fév.) 1944.
- F. E. TURGASEN. Human ornithosis treated with penicillin, *J. A. M. A.*, **126** : 1150, (30 déc.) 1944.
-

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS PAR LA PÉNICILLINE

par

Jean GRANDBOIS

Assistant dans le Service de dermato-syphiligraphie de l'Hôtel-Dieu

Depuis de nombreuses années, les médecins sont à la recherche d'un médicament qui guérirait la syphilis en quelques jours. A la suite de la découverte de l'arsénobenzol (606), par Ehrlich, en 1909, on a cru qu'une seule injection de ce fameux produit établirait une cure définitive de la syphilis. Mais, bientôt, on s'aperçut que cette *therapia sterilisans magna*, comme on l'appelait alors, ne possédait pas des propriétés curatives aussi rapides et aussi immédiates. On a donc établi des formes de traitement consistant en séries d'injections, administrées durant des mois et des années.

L'introduction du novarsénobenzol (914) et, plus près de nous, du mapharsen et du chlorarsen n'ont pu, comme nous le savons tous, réaliser le rêve d'Ehrlich de cette seule injection stérilisante. Les avantages, cependant, de ces arsenicaux reposent dans leur toxicité plus faible et leur administration plus facile.

En 1933, Chargin, Leifer et Hyman préconisèrent le traitement de la syphilis en cinq jours, avec le novarsénobenzol. A cause de la toxicité trop élevée de cet arsenical, ils employèrent plus tard la même méthode, mais avec le mapharsen.

A la suite de ces auteurs, d'innombrables formes de traitement rapide firent leur apparition. La plupart de ces modes de traitement consistent dans l'emploi conjugué de la pyrétothérapie et d'injections multiples de mapharsen (1) sur des périodes de 1, 5 et 10 jours. Ces méthodes intensives de traitement ont été abandonnées presque complètement aujourd'hui à cause de leurs complications trop souvent fatales, le taux de mortalité étant de un sur trois cents (1:300).

On en est arrivé à un compromis, c'est-à-dire une période de temps à mi-chemin entre le traitement de routine de dix-huit mois et plus, et ces traitements intensifs. Ce traitement, d'une durée de six mois, et consistant en quarante injections de mapharsen et quinze de bismuth, s'est montré effectif, peu toxique, et se compare favorablement au traitement de routine. Les armées américaines et canadiennes emploient cette méthode sur une haute échelle.

C'est en décembre 1943, il y a exactement deux ans, que la syphiligraphie s'est enrichie d'un nouvel agent thérapeutique, je veux dire la pénicilline. Aux États-Unis, Mahoney, Arnold et Harris (2) publièrent les observations des quatre premiers cas de syphilis primaire traités par la pénicilline.

L'emploi par ces auteurs, de la pénicilline dans la syphilis humaine, avait été précédé de recherches fructueuses dans la syphilis expérimentale du lapin. Eagle et Musselman (3) et Dunham et ses collaborateurs (4) démontrèrent, plus tard, l'action spirochéticide de la pénicilline dans le tube à essai.

En Grande-Bretagne, Lourie et Collier (5) expérimentèrent de l'action curative de la pénicilline sur le *Spirochete recurrentis* et le *Spirillum minus*. Ils conclurent que la pénicilline devrait être active contre le tréponème pâle de la syphilis, puisque les spirochètes ci-haut mentionnés sont détruits par les médicaments antisiphilitiques, comme l'arsenic et le bismuth.

L'importance de ces travaux, et surtout celui de Mahony, sont essentiels, et le Conseil national des Recherches, aux États-Unis, par l'intermédiaire du sous-comité des maladies vénériennes, institua un organisme spécialement chargé d'étudier plus profondément ce problème. Vingt-trois cliniques et centres de recherches acceptèrent de traiter

des syphilitiques, et cela, selon des méthodes de traitement fixées par les membres de cet organisme. Les plus grands syphiligraphes de la république voisine font partie de ce sous-comité. Je ne puis, ici, mentionner que quatre d'entre eux : J. F. Mahony, Earl Moore, Evan Thomas et J. H. Stokes.

Ces études expérimentales ont pour but de déterminer, dans le plus bref délai possible, la dose totale de pénicilline à employer et le temps d'administration (*time-dose relationship*) (6). On a élaboré des méthodes de traitement pour les différentes périodes de la syphilis, la syphilis récente, acquise et congénitale, et les formes multiples de syphilis tardive.

Je voudrais, ici, étudier avec vous les résultats actuels de ces traitements par la pénicilline, durant les diverses phases de la syphilis.

SYPHILIS RÉCENTE

Durant le mois de décembre 1943, comme je l'ai mentionné plus haut, Mahoney, Arnold et Harris (2) publiaient un rapport préliminaire sur le traitement par la pénicilline, de quatre patients atteints de syphilis primaire. Ces quatre patients présentaient un chancre génital d'une durée d'environ huit jours, avec présence de tréponèmes et sérologie positive.

Le traitement consista en injections intra-musculaires de 25,000 unités Oxford aux quatre heures, pour une dose totale de 1,200,000 unités. Des examens répétés sur champ noir montrèrent la disparition des tréponèmes dans les seize premières heures de traitement. Les examens sérologiques se négativèrent dans les deux ou trois premiers mois. Les réactions toxiques furent bénignes : élévation de température, malaises généraux, légère céphalée, réaction au niveau du chancre et des ganglions. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus par l'arsenic et les métaux lourds, et sans en présenter les complications graves. Cependant les auteurs, réalisant que la valeur d'un médicament antisypilitique ne se juge que sur des années d'observation, réservent leur jugement final. Ils soulèvent aussi la question de la dose idéale, et du temps d'administration.

Ce premier travail souleva beaucoup d'enthousiasme, et près de 2,000 cas de syphilis récente, traités par la pénicilline, ont été rapportés depuis dans la littérature.

Bloomfield, Rantz et Kirby (7), qui ont traité sept patients atteints de syphilis récente, en arrivent aux mêmes conclusions que Mahoney. Ces auteurs employèrent cependant la pénicilline par voie intra-veineuse, à raison de 200,000 unités Oxford pour une dose totale de 1,000,000 d'unités. Ils concluent, avec justesse, que cette dose est empirique.

TABLEAU I

PREMIER CAS DE SYPHILIS PRIMAIRE
SÉRO-POSITIVE TRAITÉE PAR LA PÉNICILLINE. (J. F. MAHONEY *et alii*.)

Durée de la maladie (chancre) : 9 jours ;

Présence de tréponèmes pâles à l'ultra-microscope ;

Pénicilline : 25,000 unités Oxford intra-musculaires, q. 4 heures pour 48 injections ;

Dose totale : 1,200,000 unités en 8 jours ;

Disparition des tréponèmes 16 heures après début du traitement.

SÉROLOGIE

Jours après début du traitement	MÉTHODES QUALIFICATIVES		MÉTHODE QUANTITATIVE Kolmer (Fixation du complément)
	Kahn (floculation)	Kolmer (Fixation du complément)	
0	4	4	444441
1	4	4	444443
9	4	4	44442-
23	3	4	4443-
37	3	3	3321-
51	Nég.	4	4441-
58	"	Nég.	Nég.
93	"	"	"
Mois	-	-	-
4	Nég.	Nég.	Nég.
6	"	"	"
8	"	"	"
11	"	"	"

Wise et Pillsbury (8) publièrent les observations de quinze cas de syphilis récente traités par la pénicilline, et conclurent que ce produit est un agent thérapeutique actif, et même plus rapide que le mapharsen, en ce qui regarde la disparition des lésions secondaires.

Norcross (9) apporte sa contribution à l'étude de ce problème, en publiant les résultats immédiats observés chez 154 patients atteints de syphilis récente. L'auteur emploie des doses de 40,000 unités Oxford toutes les quatre heures, pour 60 injections. La dose totale est double de celle employée par Mahoney, puisqu'elle est ici de 2,400,000 unités. Les spirochètes disparaissent des lésions superficielles dans une moyenne de 9,5 heures, et les lésions spécifiques guérissent rapidement.

Toutes ces observations, mentionnées jusqu'ici, ne comprennent que des patients, observés sur une période de deux semaines à trois mois. Donc, elles ne permettent d'apprécier l'efficacité de la pénicilline dans la syphilis, qu'en ce qui regarde les résultats immédiats, c'est-à-dire la disparition des tréponèmes des lésions superficielles et la guérison de ces lésions.

C'est alors qu'apparut, en septembre 1944, une seconde publication par Mahoney et ses collaborateurs (10). Ils publient l'évolution de leurs quatre premiers cas, et ajoutent les observations de 100 nouveaux patients. Sur les quatre cas précédemment mentionnés, et observés durant près d'un an, dont le premier est analysé au tableau I, trois ont montré une sérologie négative, et n'ont manifesté aucun signe de récidive. L'autre patient, qui avait une sérologie négative le 71^e jour, présente, vers le 286^e jour, un chancre avec présence de tréponèmes, et un Bordet-Wassermann positif. Ici, la question se pose : s'agit-il d'une récidive ou d'une réinfection ? Les auteurs n'osent se prononcer, et considèrent ce résultat comme un échec.

Quant aux 100 nouveaux patients, traités par la pénicilline, et observés durant une courte période de temps, ils présentent des résultats à peu près similaires à ceux mentionnés précédemment. Il est cependant intéressant de noter la présence de réaction de Herxheimer ou de *shock* thérapeutique chez 86 de ces patients, et cela durant le premier jour du traitement. Les réactions toxiques sont peu sévères, et comprennent deux dermatites exfoliatives de courte durée.

Les auteurs concluent que la pénicilline agit beaucoup mieux, si le patient est traité durant la période séro-négative. Les échecs plus nombreux, rencontrés dans la période secondaire, démontrent peut-être l'insuffisance d'une dose totale de 1,200,000 unités. On doit, cependant, se rappeler que la syphilis est une maladie caractérisée par des récives, aussi bien cliniques que sérologiques.

Simultanément avec ce travail de Mahoney, le sous-comité des maladies vénériennes du Conseil national des Recherches des États-Unis publia un rapport préliminaire, sur 1,418 cas de syphilis récente traités par la pénicilline (11).

Chez tous ces patients, on administra la pénicilline à toutes les trois heures par voie intra-musculaire. La durée du traitement fut de 7½ jours et comprit 60 injections. Mais ici, comme le but de cette étude consiste à trouver la dose curative minimale de pénicilline, on employa des doses totales de 60,000, 300,000 + 320 mg. de mapharsen, et 1,200,000 unités. (Voir tableau II.)

TABLEAU II
PÉNICILLINE DANS LA SYPHILIS RÉCENTE (MOORE *et alii*).

CÉDULES DE TRAITEMENT	NOMBRE DE PATIENTS	ÉPREUVE SÉROLOGIQUE	
		Satisfaisante	Non satisfaisante
Dose totale en :			
7½ — 8 jours			
60,000 unités Oxford.....	28	57.8%	42.1%
300,000 " "	79	82.1%	17.7%
300,000 " "			
+ maph. 320 mg.	24	91.6%	8.3%
1,200,000 unités Oxford.....	62	90.3%	9.6%

(Courte période d'observation : 2 mois.)

Avec une dose totale aussi petite que 60,000 unités Oxford les tréponèmes disparaissent des lésions superficielles, et les lésions spécifiques guérissent assez rapidement, mais dans une période plus longue qu'avec une dose totale de 300,000 ou de 1,200,000 unités Oxford. (Ici je voudrais mentionner que des auteurs brésiliens (12) démontrèrent

la disparition des tréponèmes dans une période de trois à six jours, et cela avec une dose totale aussi infime que 10,000 à 20,000 unités.)

Les lésions syphilitiques cutanées guérissent aussi rapidement qu'avec les arsenicaux, si la dose totale est supérieure à 300,000 unités Oxford. La sérologie tend à se négativer indépendamment de la dose totale.

La dose totale de pénicilline prend une réelle importance, si la syphilis est plus avancée. En effet la syphilis primaire séro-négative semble répondre d'une façon aussi satisfaisante à 60,000 qu'à 1,200,000 unités. Mais cela n'existe pas, s'il s'agit de syphilis primaire séro-positif ou de syphilis secondaire.

De ceci, les auteurs concluent que l'on ne peut déterminer la dose effective de pénicilline par le temps requis pour la disparition du tréponème et la guérison des lésions. Seule l'incidence des récidives, tant cliniques que sérologiques, démontrera l'efficacité réelle de la pénicilline dans la syphilis récente.

La courte observation de ces patients ne donne pas cependant une idée exacte de l'incidence des récidives, puisqu'ils n'ont été observés que sur une période d'au moins 38 jours. Le pourcentage de récidives sera plus élevé sur une observation plus prolongée.

Il y a aussi une relation définie entre la période à laquelle la syphilis est traitée, et les résultats obtenus. La dose totale prend aussi de l'importance selon les diverses phases de la syphilis. (Voir tableau III.)

Chez un petit nombre de patients, on employa une dose totale de 300,000 unités de pénicilline, associée avec une dose sub-curative (dose curative : 1,200 à 1,500 mg.) de 320 mg. de mapharsen. Chaque jour on donnait une injection de 40 mg. de ce produit arsenical, et cela durant les huit jours d'administration de la pénicilline. Les résultats de cette méthode sont un peu supérieurs (récidive : 8.3%) à ceux obtenus par la pénicilline seule à raison de 1,200,000 unités Oxford.

Les auteurs mentionnent aussi les réactions, peu sérieuses, qui surviennent chez les syphilitiques traités par la pénicilline. Cinquante-neuf pour cent (59%) des patients présentèrent une réaction de Herxheimer, consistant dans l'exacerbation des lésions secondaires ou dans une légère élévation de température. Chez cinquante-neuf autres

TABLEAU III

LA PÉNICILLINE DANS LA SYPHILIS RÉCENTE (MOORE *et alii.*)
INCIDENCE DES RÉCIDIVES SELON LA PÉRIODE DE LA SYPHILIS, ET SELON LA DOSE TOTALE DE PÉNICILLINE

Syphilis primaire séro-négative

Dose totale	Patients	Réurrences cliniques	Sérologique	Total	%
300,000 unités.....	14	1	-	1	7.3
1,200,000 ".....	52	-	-	-	-

Syphilis primaire séro-positive

300,000 unités.....	30	2	1	3	10.0
1,200,000 ".....	75	1	1	2	2.6

Syphilis secondaire

300,000 unités.....	94	6	4	10	10.6
1,200,000 ".....	64	-	2	2	3.1

(Observation d'au moins 38 jours.)

patients (4.1%), d'autres réactions, attribuables à la pénicilline, sont indiquées. Elles consistent, par voie décroissante de fréquence, dans de l'urticaire, des éruptions cutanées variées, des troubles gastro-intestinaux, et des abcès locaux.

Faisant suite à ces constatations, les auteurs recommandent de ne pas employer une dose totale de pénicilline inférieure à 1,200,000 unités, et de faire le choix de la voie intra-musculaire.

Binkley et Kile (13) publient les résultats obtenus chez 159 patients atteints de syphilis récente et traités par de petites doses de pénicilline. La quantité de pénicilline employée varie de 60,000 à 200,000 unités Oxford distribuées sur une période de sept jours et demi. Ces auteurs concluent que ces méthodes de traitement sont inadéquates, et doivent être abandonnées à cause du trop grand nombre de récides. Les résultats les plus favorables sont obtenus avec 1,200,000 unités Oxford sur une période de cinq à sept jours. De dix patients ainsi traités, sept ont été observés durant un an, et tous sont indemnes de toute récidive, aussi bien clinique que sérologique.

Voilà, en résumé, ce que l'on connaît sur le traitement de la syphilis récente acquise et non compliquée, traitée par la pénicilline.

PÉNICILLINE DANS LA SYPHILIS RÉCENTE

1. Action spirochéticide « in vitro » et « in vivo » ;
2. Dans une moyenne de 16 heures, il y a absence de spirochètes dans les lésions superficielles ;
3. Les syphilides secondaires disparaissent dans les quelques jours suivant le début du traitement ;
4. Le Bordet-Wassermann tend à se négativer à partir du 20^e jour, après le début du traitement ;
5. Si Bordet-Wassermann est fortement positif 90 jours après le traitement, il y a indication de répéter la pénicilline ;
6. Dose totale de 2,400,000 unités ou plus ;
7. 25,000 à 40,000 unités toutes les 3 heures, nuit et jour ;
8. Voie intra-musculaire supérieure à toute autre voie ;
9. Réaction de Herxheimer dans une moyenne de 60% ;

10. Très faible toxicité de la pénicilline comparée aux arsenicaux ;
11. L'incidence des récidives, avec une dose de 1,200,000 unités est inférieure à 10% (0.6) ;
12. L'emploi d'une dose double (2,400,000) réduira probablement ce pourcentage.

SYPHILIS RÉCENTE QUI RÉSISTE A L'ARSENIC ET AU BISMUTH

L'emploi de la pénicilline dans le traitement de la syphilis récente, qui résiste à un traitement adéquat par l'arsenic et le bismuth, a fait le sujet d'un travail par Nelson et Duncan (14). Les six patients observés présentaient des lésions cutanées qui ne disparaissaient pas, et même progressaient sous l'effet de l'arsenic et du bismuth. La quantité de pénicilline employée varia de 60,000 à 2,000,000 d'unités.

Les résultats immédiats, pour ce qui regarde la disparition des spirochètes et la guérison des lésions, sont excellents. Chez quatre de ces patients, le Bordet-Wassermann devint négatif entre la septième et treizième semaine. Leur période d'observation est courte, et seule une observation plus longue nous donnera la valeur réelle de la pénicilline dans ces cas particuliers. Cependant, la pénicilline prend ici une importance capitale au point de vue social : rendre ces patients non contagieux, dans le plus bref délai possible.

PÉNICILLINE DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS RÉCENTE, QUI RÉSISTE A L'ARSENIC ET AU BISMUTH, (D'APRÈS NELSON RUSSEL, ET DUNCAN LE ROY)

1. Dose totale employée : 60,000 à 2,000,000 d'unités Oxford ;
2. Six patients observés, et dont la syphilis avait résisté cliniquement et sérologiquement à des doses adéquates d'arsenic et de bismuth ;
3. Bordet-Wassermann fortement positif chez tous ;
4. Démonstration de tréponèmes chez 5 de ces patients ;
5. Les lésions cutanées guérirent rapidement sous l'effet du traitement ;
6. Chez 4 patients, la sérologie devint négative entre la 7^e et 13^e semaine ;

7. *Traitement sans danger, et couronné de succès ;*
8. *Avantage social important : rendre ces patients non contagieux ;*
9. *Dose suggérée : 2,400,000 unités Oxford à raison de 40,000 q. 3 brs.*

Moore et ses collaborateurs (11) partagent l'opinion des auteurs précédents, concernant l'efficacité de la pénicilline dans la syphilis récente, qui résiste à l'arsenic et au bismuth. Ils mentionnent que quatre-vingt-dix-sept cas de syphilis, récidivante à la suite d'un traitement arseno-bismuthique, répondirent favorablement à la pénicilline.

Comme dans la syphilis récente non résistante, une dose totale de 2,400,000 unités est conseillée.

MÉNINGITE SYPHILITIQUE

L'emploi de la pénicilline, dans la méningite syphilitique aiguë semble avoir donné des résultats immédiats très satisfaisants, si on en juge par une vingtaine d'observations publiées jusqu'ici. Les dix patients, atteints de cette forme de syphilis récente, et observés par Moore et ses collègues (11), ont reçu une dose totale de pénicilline de 1,200,000 unités.

Chez tous, l'amélioration des symptômes fut rapide. Également chez tous, et cela durant une courte période d'observation, le liquide céphalo-rachidien devint normal ou tourna rapidement vers la normale.

Les dix cas de méningite syphilitique aiguë, publiés plus récemment par Nelson et Duncan (20), semblent confirmer les résultats des auteurs précédents. Ici, la dose totale de pénicilline fut de 600,000 à 4,000,000 d'unités, distribuée sur une période de sept et demi à onze jours. Ces patients ont montré des résultats immédiats excellents. Durant la période de surveillance, qui a duré de 98 à 310 jours, on observa aucune récurrence clinique, et une seule récurrence sérologique.

Bien que la pénicilline n'apparaisse pas dans le liquide céphalo-rachidien (21) après des injections intra-musculaires fréquentes, ce médicament étant effectif par cette voie d'administration, on ne voit pas la nécessité de recourir à des injections intra-thécales.

La dose totale, maintenant conseillée dans la méningite syphilitique aiguë, est de 2,000,000 à 3,000,000 d'unités, sur une période de huit à seize jours.

SYPHILIS RÉCENTE ASSOCIÉE AVEC LA GROSSESSE

[Lentz et ses collaborateurs (15).]

Les quelques résultats publiés, sur l'emploi de la pénicilline dans la syphilis récente, associée avec la grossesse, sont excellents. La faible toxicité de ce médicament et son efficacité le placent au premier plan.

PÉNICILLINE DANS LA SYPHILIS RÉCENTE ASSOCIÉE AVEC LA GROSSESSE (LENTZ ET SES COLLABORATEURS)

1. Dose totale employée : 1,200,000 unités Oxford ;
2. 25,000 unités Oxford toutes les 4 heures, par voie intra-musculaire ;
3. Réduire la dose de moitié durant les 43 premières heures du traitement ;
4. Ceci pour éviter le « shock » thérapeutique ou placentaire ;
5. La pénicilline passe à travers le placenta, et est retrouvée dans la circulation fœtale ;
6. Huit femmes enceintes, atteintes de syphilis récente, et dont la grossesse variait de 4½ à 8 mois, ont été ainsi traitées ;
7. Toutes ont donné naissance à des enfants normaux ;
8. Ces enfants, surveillés sur une période de 4 mois, n'ont présenté aucun signe de récurrence ;
9. Résultats supérieurs à toute forme antérieure de traitement ;
10. Dose totale recommandée : 2,400,000 unités Oxford.

Le passage de la pénicilline de la mère au fœtus, par voie trans-placentaire, a été démontré par Herrell (16).

Si on compare les résultats obtenus soit par le traitement de routine, soit par le traitement intensif, consistant dans l'association pyrétothérapie et mapharsen (17), à ceux obtenus par la pénicilline seule, ces derniers sont nettement supérieurs.

Cependant, ici encore, le petit nombre de cas observés, et la courte période d'observation de la mère et des enfants, ne nous permettent pas d'être trop catégoriques.

SYPHILIS CONGÉNITALE RÉCENTE (SYMPTOMATIQUE)

Le rôle de la pénicilline, dans la syphilis congénitale récente, a fait le sujet de travaux par deux groupes d'expérimentateurs.

Lentz et ses collaborateurs (15) furent les premiers à publier les résultats du traitement de neuf enfants nés syphilitiques. Ils emploient une dose totale de 18,000 unités par livre de poids. Les effets immédiats de ce traitement semblent aussi satisfaisants que dans la syphilis récente acquise.

Cependant, la mort de deux de ces neuf enfants, mort attribuable, soit à la syphilis, soit à la pénicilline, jette une ombre au tableau. A cause de cette dernière possibilité, il est fortement conseillé de réduire la dose de pénicilline durant les quarante-huit premières heures du traitement.

PÉNICILLINE DANS LA SYPHILIS CONGÉNITALE RÉCENTE (SYMPTOMATIQUE), D'APRÈS LENTZ ET SES COLLABORATEURS

1. Dose employée : 18,000 unités Oxford par livre de poids ;
2. Quantité de pénicilline devra être très réduite durant les 48 premières heures ;
3. Ceci pour éviter la réaction de Herxheimer qui peut être fatale.
4. Neuf enfants ont été ainsi traités ;
5. Sur ce nombre, résultats favorables dans 7 cas ;
6. Réponse excellente de la périostite et de l'ostéochondrite spécifiques ;
7. Deux enfants sont morts ; cause : maladie ? ou traitement ?
8. A cause de cette dernière possibilité : une nouvelle cédula de traitement a été proposée par Earl Moore :
 - 1^{er} jour : 8 doses de 30 unités par kilo de poids ;
 - 2^e jour : 8 doses de 100 unités par kilo de poids ;
 - 3^e jour : 8 doses de 100 unités par kilo de poids ;
 - 4^e jour : 8 doses de 400 unités par kilo de poids ;Dose totale de 100,000 unités Oxford par kilo de poids ;
Durée du traitement : pas moins de 15 jours.

Un second groupe d'auteurs publièrent les résultats de leur observation de 69 enfants, atteints de syphilis congénitale récente, et traités par des doses de 16,000 à 32,000 unités de pénicilline, par livre de poids. Voilà, quels sont les résultats chez 39 d'entre eux, qui ont été observés sur une période variant de quatre à douze mois.

	Résultats cliniques	Résultats sérologiques
Bons résultats.....	37
Récidive clinique.....	2
Bordet-Wassermann négativé.....	21 ou 54%
« douteux.....	4 « 10%
« positif, mais titrage diminué.....	9 « 23%
Récidive sérologique.....	5 « 13%

Sur le groupe total de 69, trois enfants meurent durant ou tût après le traitement. Ajoutons, cependant, que ces trois enfants étaient âgés de moins de deux mois, présentaient des lésions syphilitiques actives ; et leur état général était très pauvre.

Deux autres enfants meurent, l'un, quatre semaines, l'autre quatorze semaines après l'administration de la pénicilline. Dans ces deux derniers cas, la question suivante de nouveau se pose : leur mort est-elle due à la pénicilline ou à la syphilis ? Les auteurs ne se prononcent pas.

De ces deux groupes de patients, atteints de syphilis congénitale récente, on peut conclure que la pénicilline est active, mais la question de la meilleure méthode de traitement est loin d'être résolue.

La possibilité que la pénicilline pourrait être la cause de la mort de quelques-uns de ces enfants, porte les auteurs à conseiller de réduire la dose durant les premiers jours, et à prolonger la durée du traitement.

La plus récente méthode de traitement, proposée par Moore (19) repose sur ces deux facteurs (voir item 8, p. 180).

Voilà quels sont les résultats actuels, obtenus par l'emploi de la pénicilline dans la syphilis récente, compliquée ou non, acquise ou congénitale. Passons maintenant à la syphilis tardive.

SYPHILIS TARDIVE

L'emploi de la pénicilline, dans les différentes formes de syphilis tardive, a fait le sujet d'un nombre restreint de publications, dont les plus importantes sont celles de Stokes et ses collaborateurs.

Je voudrais cependant mentionner ici que le premier patient, atteint de syphilis tardive, et traité par la pénicilline, le fut par O'Leary et Herrell (2) de la clinique Mayo.

Ce patient présentait une syphilide tertiaire du nez, d'une durée de huit mois. La dose totale de pénicilline employée, consista en 320,000 unités administrées par voie intra-veineuse, à raison de 20,000 unités deux fois par jour. A la fin du huitième jour, dernier jour du traitement, il y avait involution substantielle de la lésion syphilitique. Trois semaines plus tard, guérison complète.

Comme on peut le constater, les résultats cliniques chez ce patient sont excellents, et même plus rapides qu'avec toute autre forme antérieure de traitement. Cependant, la sérologie ne fut pas modifiée par la pénicilline. La petite quantité de pénicilline employée en est peut-être la raison.

Le travail suivant, à paraître dans la littérature, donna les résultats obtenus chez 182 patients, atteints de syphilis tardive. De ce nombre, 122 souffraient de syphilis nerveuse, quelques-uns de gommes syphilitiques cutanées, de syphilis oculaire et d'autres formes de syphilis congénitale tardive. Ces patients furent traités dans huit cliniques différentes, qui avaient accepté la proposition du sous-comité des maladies vénériennes du Conseil national des Recherches.

Stokes et ses collaborateurs (23) rapportent les résultats préliminaires obtenus. Tous les malades ont été observés sur une période

variant de huit à deux cent quatorze jours après le traitement. La guérison de gommès syphilitiques de la peau ou des os, entre le douzième et quarante-sixième jour, et cela avec une dose totale de 300,000 unités, vient confirmer les avancés d'O'Leary.

Les auteurs mentionnent que, quelque soit la forme de syphilis tardive et quelque soit le procédé de traitement employé, la pénicilline provoque la réduction du titre dans le sang, chez 50 à 60% des patients.

Dans la syphilis nerveuse, le liquide céphalo-rachidien s'améliore jusqu'à un certain point, dans 74%, et définitivement dans 33% des cas. L'amélioration la plus fréquente, et la première à se manifester, consiste dans une baisse graduelle des cellules et de l'albumine (67%).

Chez 30 patients souffrant de paralysie générale simple, et qui ont été observés sur une assez longue période, 80% présenteraient une certaine amélioration. De ces 80%, la moitié s'améliorèrent de 50% ou plus, incluant 8 patients qui s'améliorèrent de 75% et plus, et d'un qui est redevenu complètement normal.

Voici maintenant un tableau (IV), qui nous permet d'évaluer la valeur de la pénicilline dans différentes formes de syphilis tardive.

TABLEAU IV

	Paralysie générale avancée	Tabès dorsal	Atrophie optique primaire avancée	Syphilis nerveuse méningo- vasculaire
Nombre total de patients.....	10	14	7	inconnu
Amélioration de 75% ou plus.....	2	—	—	—
Amélioration de 50% ou plus.....	1	3	1	40% des patients
Pas de changement..	7	11	6	—
Aggravation.....	—	—	—	—

Chez quatorze patients, atteints de kératite interstitielle, forme assez fréquente de syphilis congénitale tardive, six furent améliorés con-

sidérablement, six ne présentèrent aucun changement et deux virent leur condition s'aggraver.

Les auteurs concluent que, dans la syphilis nerveuse et dans la syphilis congénitale tardive ces résultats sont aussi bons que ceux obtenus par toute autre forme de traitement.

Ajoutons, cependant, que la réaction de Herxheimer peut être très sérieuse dans la syphilis tardive. Il est donc important de réduire la dose durant les quarante-huit premières heures, pour éviter le danger de symptômes cérébraux et médullaires sévères. Les réactions à la pénicilline, dues à sa toxicité, sont bénignes : urticaire, prurit, réactions allergiques cutanées et troubles gastro-intestinaux.

Plus récemment, Stokes et ses collaborateurs (24), publièrent un nouvel article sur la pénicilline dans la syphilis tardive. Ils donnèrent les résultats cliniques et sérologiques obtenus chez un bon nombre de patients atteints de syphilis nerveuse (toutes les formes). Ils insistent principalement sur la différence des résultats obtenus, selon la quantité de pénicilline employée, et aussi sur la supériorité des résultats sérologiques sur les résultats cliniques. (Voir tableau V.)

Ils étudient aussi en détail, certains exemples de syphilis nerveuse et de syphilis congénitale tardive, traités par la pénicilline et observés sur des périodes de quelques jours à près de douze mois. La paralysie générale, et l'association paralysie générale et tabès répondent d'une façon très encourageante à la pénicilline. Les arsenicaux pentavalents et la pyrétothérapie sont plus dangereux à manier et ne donnent pas des résultats supérieurs.

En terminant cet article, les auteurs concluent que « si la pénicilline continue à promettre autant que ce premier rapport le démontre, ce médicament va supplanter toutes les anciennes méthodes, ou arriver en association avec elles, à éliminer beaucoup de temps et de travail pour le médecin, ainsi que l'appréhension et le danger pour le patient ». « On arrivera à ce but, si on multiplie les expériences en cours, et si on comprend mieux la pénicilline elle-même et son association avec l'arsenic et la pyrétothérapie. »

Une nouvelle publication a paru au sujet de quatre-vingt-neuf cas de syphilis nerveuse, traités par la pénicilline, à l'Université de Penn-

sylvanie (25). Les doses totales de pénicilline employées furent de 1,200,000 à 2,400,000 unités. Il s'agit encore ici d'injections intramusculaires, à toutes les trois ou quatre heures. Chez un petit nombre de patients, on administra trois ou quatre millions d'unités.

TABLEAU V
PÉNICILLINE DANS LA NEURO-SYPHILIS (TOUS LES GENRES)
(STOKES *et alii*)

1° PÉNICILLINE : DOSE TOTALE DE 1,200,000 UNITÉS OXFORD.
ÉTAT DU PATIENT APRÈS CE TRAITEMENT.

Résultats cliniques

No. de pts	Améliorés	Pas de changement	Amélioration puis récidive	Aggravés
34	12	15	3	4

Résultats sérologiques (liquide céphalo-rachidien)

46	33	10	2	1
----	----	----	---	---

2° PÉNICILLINE : DOSE TOTALE : 2,400,000 — 4,000,000 D'UNITÉS OXFORD.

Résultats cliniques

29	17	9	3	0
----	----	---	---	---

Résultat sérologiques (liquide céphalo-rachidien)

29	19	8	1	1
----	----	---	---	---

Note.—Supériorité des résultats sérologiques sur les résultats cliniques.

Le liquide céphalo-rachidien commença à s'améliorer quelques jours après le début du traitement. L'amélioration la plus marquée se produisit vers le quatrième mois. Cette amélioration porte surtout sur les cellules et l'albumine, et il est intéressant de noter que l'amélioration est plus importante si le liquide céphalo-rachidien est plus anormal.

Mentionnons aussi que les effets de la pénicilline sont plus prononcés sur le liquide céphalo-rachidien que sur le sang.

Ici, comme dans le travail précédent, la dose totale de pénicilline, et son temps d'administration influencent les résultats. Il semble qu'avec une dose plus élevée on obtient plus d'amélioration. La prolongation du traitement, et sa division en deux phases seraient, d'après les auteurs, plus effectives. La dose suggérée est de 4,800,000 unités, en une seule période, ou la même dose en deux périodes de huit jours.

Voilà quelles sont les conclusions de ces différents travaux.

PÉNICILLINE DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS NERVEUSE

1. Dose totale employée : 1,200,000 à 4,000,000 d'unités Oxford ;
2. Réduire la quantité de pénicilline durant les 48 premières heures ;
3. Très grande importance de cette mesure, car possibilité de réaction de Herxheimer au niveau d'un organe vital ;
4. Réponse excellente de ce traitement dans la méningite syphilitique aiguë ;
5. Résultats similaires à ceux obtenus par les autres formes de traitement, dans la paralysie générale ;
6. Le tabès semble plus résistant à cette thérapie ;
7. Le liquide céphalo-rachidien montre une réduction graduelle des cellules et de la protéine, puis plus tard, du Bordet-Wassermann ;
8. Arrêt de la perte visuelle dans 5 cas sur 6, d'atrophie optique primaire ;
9. Les injections intra-técales de pénicilline ne semblent pas présenter d'avantages ;
10. Dose totale de pénicilline maintenant conseillée : 4,000,000 d'unités Oxford ou plus dans une période de 8 jours. La même dose pourrait aussi être donnée dans 2 périodes de 8 jours.

Jusqu'ici, je n'ai mentionné que les travaux où la pénicilline a été employée seule. Je voudrais maintenant vous donner quelques résultats sur l'emploi conjugué de la pénicilline et de la pyrétothérapie dans la syphilis nerveuse.

Il est intéressant de noter que, *in vitro*, la pénicilline a une action tréponémicide plus prononcée, si la température est plus élevée (3).

Rose et ses collaborateurs (26) publient les rapports de soixante-et-dix patients, atteints de syphilis nerveuse, et traités par une dose totale de 3,000,000 d'unités conjuguée à de la pyrétothérapie (la moitié de la dose jugée suffisante). Parmi ces patients, il y en avait quarante-neuf qui souffraient de paralysie générale, six de tabès dorsal, six d'atrophie optique et neuf de syphilis chronique méningo-vasculaire.

Ici, encore, c'est la paralysie générale qui répond le mieux à l'association pénicilline et pyrétothérapie. Sur trente-six patients atteints de cette forme de syphilis, vingt-quatre sont améliorés, onze ne montrent aucun changement et un seul voit son état s'aggraver.

Chez six patients, souffrant d'atrophie optique, il y a eu arrêt de la perte visuelle chez cinq, et, parmi ceux-ci, amélioration possible chez deux. Ces derniers résultats sont pleins de promesses pour l'avenir, si l'expérience future vient les confirmer.

Les auteurs ajoutent que l'usage de la pénicilline seule est effectif, car, sur sept cas de paralysie générale, dont deux ont reçu deux séries, six sont améliorés. Pour ce qui regarde le tabès, on ne constate que peu de changement.

Les résultats sérologiques, dans le liquide céphalo-rachidien, sont les suivants : réaction immédiate caractérisée par une montée temporaire des cellules et de l'albumine ; chute vers la normale des cellules et de l'albumine, et plus tard (quelques mois), du Wassermann.

Les auteurs concluent à l'efficacité de ce traitement, puisque les résultats sont similaires à ceux obtenus par les arsenicaux pentavalents, associés à la pyrétothérapie.

Rose (27) publie un nouveau travail sur cent quarante cas de syphilis nerveuse symptomatique, traités par la pénicilline. Le même traitement de 3,000,000 d'unités, associé à la pyrétothérapie, est administré. Les mêmes conclusions en découlent.

Goldman (28) traite dix-huit patients souffrant de paralysie générale, et quatre de tabès dorsal. Il divise les paralytiques généraux en deux groupes : le premier reçoit de la pénicilline par voie intra-musculaire et par voie intra-rachidienne ; le second par voie intra-musculaire, seulement, mais avec association de pyrétothérapie.

Le premier groupe est traité avec une dose de 900,000 unités (100,000 unités par voie intra-rachidienne), puis 1,000,000 d'unités un mois plus tard, ce qui fait une dose totale de 1,900,000 unités. Le deuxième groupe reçoit 1,000,000 d'unités associées à la pyrêthérapie, puis un mois plus tard un autre million, ce qui fait une dose totale de 2,000,000.

Ces deux groupes de patients ont montré des résultats similaires. Rapide rémission chez huit, amélioration de degré variable chez neuf autres. Deux patients, qui étaient dans un état physique et mental très déficient, meurent à peu près dix jours après le début des injections intra-rachidiennes de pénicilline.

Quatre patients, atteints de tabès dorsal, reçurent seulement des injections intra-rachidiennes, et cela pour une dose totale de 100,000 unités. La période d'observation de ces quatre patients est trop courte pour pouvoir élaborer une technique spéciale de ce genre. Cependant, ils ont montré, en plus d'un soulagement symptomatique immédiat, une évolution qui semble laisser entrevoir de bons résultats.

Voilà quelles sont nos connaissances actuelles sur la syphilis tardive, traitée par la pénicilline.

Mon expérience personnelle est assez limitée, puisqu'elle porte sur une vingtaine de patients, atteints soit de syphilis récente, soit de syphilis tardive. La période durant laquelle j'ai pu suivre quelques-uns de ces patients, et cela grâce au Dr K. Astrachan, syphiligraphe au *New York Skin and Cancer, New-York Post-Graduate Medical School and Hospital*, varie de quelques semaines à un an.

Les résultats obtenus chez ces patients sont similaires à ceux obtenus par les auteurs précédemment cités. Cependant, je dois ajouter que, chez plusieurs de ces malades, nous n'employions pas la pénicilline seule, mais conjuguée au chlorarsen (dose sub-curative) et au bismuth. L'emploi conjugué de ces médicaments ne permet pas, cependant, de juger de l'efficacité réelle de la pénicilline.

Je voudrais mentionner les résultats obtenus chez les deux patients suivants :

M. X. Y., âgé de 48 ans, se présente à l'hôpital pour une lésion du pénis d'une durée d'une dizaine de jours. L'examen à l'ultra-microscope

démontre la présence de tréponèmes. Le Bordet-Wassermann et le Kahn sont fortement positifs. Le diagnostic de syphilis primaire séro-positive est alors porté. Il reçoit le traitement suivant : une dose totale de 1,400,000 unités de pénicilline distribuée sur une période de huit jours, accompagnée et suivie de 700 milligrammes de chlorarsen et de vingt injections de bismuth (sous-salicylate de bismuth : 1 c.c. par injection). La lésion primaire guérit rapidement. La sérologie se négative à partir de la troisième semaine après le début du traitement. Durant toute la période d'observation, qui dura un an, le patient ne montra aucun signe de récurrence clinique ou sérologique.

Mme R. H., âgée de 40 ans, se présente à l'hôpital pour un examen de son sang. La sérologie est fortement positive. L'examen clinique est négatif, ainsi que la ponction lombaire. Cette patiente n'a reçu aucun traitement antérieur. Le diagnostic de syphilis latente récente est alors porté. Cette patiente reçoit une dose totale de 1,845,000 unités de pénicilline, sur une période de douze jours, accompagnée et suivie de 1,125 milligrammes de chlorarsen et de quatorze injections de bismuth. La sérologie est complètement négative cinq semaines après le début du traitement. A cette date elle avait reçu la dose de pénicilline mentionnée plus haut, ainsi que 420 milligrammes de chlorarsen et neuf injections de bismuth. Durant toute la période d'observation, qui dura un an, la patiente ne montra aucun signe de récurrence clinique ou sérologique.

Ces patients peuvent être considérés comme guéris à l'heure actuelle.

COMMENTAIRES

De tous ces travaux, nous pouvons dire que la pénicilline est un agent thérapeutique qui est efficace dans le traitement de la syphilis récente et tardive. Sur les 2,000 cas de syphilis récente, traités par la pénicilline, un seul s'est montré résistant (36).

Ces résultats immédiats sont comparables à ceux obtenus par les arsenicaux, et sans présenter les dangers de ceux-ci. La toxicité de la

pénicilline est très faible, ce qui permet d'administrer une dose importante dans une courte période de temps.

Les résultats tardifs *par lesquels, seuls*, il sera possible de juger le degré réel de l'efficacité de la pénicilline, nous ne les connaissons pas. Tous les syphiligraphes, parmi lesquels Stokes (23), Thomas (18), et Astrachan (29), s'entendent pour dire que des mois et des années s'écouleront avant de pouvoir se prononcer rigoureusement à ce sujet.

En effet, quel sera le nombre exact de récurrences chez les syphilitiques traités par la pénicilline, et dont l'observation portera sur de nombreuses années? Est-ce qu'un pourcentage important de patients ainsi traités pour une syphilis récente, et considérés guéris, développeront dans l'avenir une syphilis nerveuse? Quelle est la dose totale de pénicilline la plus effective dans les diverses périodes de la syphilis? Est-ce que la prolongation du traitement donnera des résultats supérieurs à ceux obtenus avec la période de huit jours?

Certaine clarté a été jetée à propos de la dose totale, mais beaucoup d'inconnu persiste. Cependant, ce que nous connaissons à l'heure actuelle, c'est que des doses totales inférieures à 1,200,000 unités, dans la syphilis récente, et à 4,000,000 d'unités dans la syphilis tardive, sont insuffisantes. Il semblerait que 2,400,000 unités dans la syphilis récente, et plus de 4,000,000 dans la syphilis tardive donneraient des résultats supérieurs. Cette quantité de pénicilline devrait être administrée par voie intra-musculaire, et cela à toutes les trois heures. Dans la syphilis congénitale récente et dans la syphilis nerveuse, on devrait diminuer les doses individuelles de pénicilline durant les quarante-huit premières heures, pour éviter des complications sérieuses et même fatales.

D'autres questions importantes doivent aussi se poser à ce sujet. Y aurait-il avantage, dans la syphilis récente, à conjuguer la pénicilline aux arsenicaux et aux métaux lourds, comme certains auteurs (29) le croient? Est-ce que la pyrétothérapie et la pénicilline donneront des résultats supérieurs à la pénicilline seule dans la syphilis nerveuse?

Est-ce qu'une petite dose de pénicilline, administrée avant l'apparition du chancre, préviendrait la maladie? Cette dernière et importante question reçoit une réponse négative. Celle-ci est basée sur des observations de patients (30, 31, 32 et 33), traités pour une blennorragie et qui,

en même temps, avaient contracté la syphilis. Ces patients reçurent des doses totales de 50,000 à 150,000 unités de pénicilline. Tout en guérissant la blennorrhagie, cette petite quantité de pénicilline n'a pas empêché le développement de la syphilis, mais en a retardé ou modifié l'apparition. Ceci pose un problème nouveau des plus importants, qui est dû à la découverte d'un médicament actif dans ces deux maladies vénériennes, mais à des doses différentes. Donc, un patient, traité pour une blennorrhagie par la pénicilline, devrait être suivi durant une période d'au moins quatre mois pour pouvoir déceler une syphilis retardée ou modifiée dans ses symptômes.

Actuellement, le traitement de la syphilis par la pénicilline, bien que de courte durée, requiert l'hospitalisation, puisque les patients doivent recevoir les injections toutes les trois heures sur une période de huit jours.

Cependant, dans différents centres américains (34 et 35), et principalement à l'hôpital Bellevue, de New-York (18), on expérimente sur l'emploi de la pénicilline incorporée dans de la cire d'abeilles (*beeswax* : 4.8%) et l'huile d'arachides (*peanut oil*). A cause du ralentissement de l'absorption et de l'excrétion, une concentration adéquate de pénicilline pourrait être maintenue dans le sérum sanguin pour vingt-quatre heures, et cela par une ou deux injections par jour. Ceci permettrait à ce traitement de devenir un traitement ambulatoire et, ainsi, d'en faciliter son emploi.

Voilà quelles sont aujourd'hui nos connaissances sur la pénicilline dans le traitement de la syphilis. Le rêve d'Ehrlich d'une seule injection stérilisante, impossible de réalisation avec les arsenicaux, se réalisera-t-il avec la pénicilline? Seul l'avenir saura le démontrer.

BIBLIOGRAPHIE

1. E. W. THOMAS et G. WEXLER. Review of 2,144 courses of rapid treatment for early syphilis, *Am. J. Syph., Gonorr. and Ven. Dis.*, **28** : 529, 1944.
2. J. F. MAHONEY, R. C. ARNOLD et A. D. HARRIS. Penicillin treatment of early syphilis, *Ven. Dis. Informations*, **24** : 255, (déc.) 1943.

3. H. EAGLE et A. D. MUSSELMAN. Spirocheticidal action of penicillin *in vitro* and temperature coefficient, *J. Exper. Med.*, **80** : 493, (déc.) 1944.
4. Wolcott B. DUNHAM, Dorothy M. HAMRE, Clara M. McKEE et Geoffrey RAKE, Action of penicillin and other antibiotics on *treponema pallidum*, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, **55** : 158-160, (mars) 1944.
5. LOURIE et COLLIER. *Ann. Trop. med. parasit.*, **37** : 200, 1943.
6. McDermott WALSH, Marie BENOIT et Rebeckah DUBOIS. Time-dose relationship of penicillin therapy in early syphilis, *Am. J. of Syph., Gonorr. and Ven. Dis.*, **29** : 345, 1945.
7. BLOOMFIELD, RANTZ et KIRBY. Clinical use of penicillin, *J. A. M. A.*, **124** : 627, 1944.
8. WISE et PILLSBURY. Penicillin treatment of early syphilis. *British J. Surg.*, **32** : 214-127, (juil.) 1944.
9. B. M. NORCROSS. Penicillin in treatment of syphilis. *Med. Bull. North African Theatre Operations*, **2** : 110-117, (nov.) 1944.
10. J. F. MAHONEY, R. C. ARNOLD et A. D. HARRIS. Penicillin treatment of early syphilis, *J. A. M. A.*, **126** : 63-67, (sept.) 1944.
11. J. E. MOORE *et alii*. Penicillin treatment of early syphilis (1,418 cases), *J. A. M. A.*, **126** : 67-73, (sept.) 1944.
12. Area LEÃO, F.-N. GUIMARÃES et G. NOBREGA. Ensaios terapeutica com penicilina. *Revista Brasileira de medicina*, **1** : 737-740, 1944.
13. George-W. BINKLEY et Roy L. KILE. Rapid treatment of early syphilis with small doses of penicillin, *Arch. of Derm. and Syph.*, **51** : 200, 1945.
14. Russell A. NELSON et Duncan LEROY. Penicillin in the treatment of early syphilis resistant to arsenic and bismuth, *Am. J. of Syph., Gonorr. and Ven. Dis.*, **29** : 1, 1945.
15. LANTZ, INGRAHAM, BEERMAN et J. H. STOKES. Penicillin in syphilis in pregnancy, *J. A. M. A.*, **126** : 408, 1944.
16. W. E. HERRELL, D. R. NICHOLLS et Dorothy H. HEILMAN. Penicillin, its usefulness, limitations, diffusion and detection, *J. A. M. A.*, **125** : 1003-1010, (août) 1944.

17. Evan W. THOMAS, D. Speise MORTIMER, Gertrude WEXLER et Hyman A. ASHER. The rapid treatment of early syphilis during pregnancy, *Am. J. of Obsl. and Gyn.*, **49** : 214-225, 1945.
18. R. V. PLATOU, Allen J. HILL *et alii*. Penicillin in infantile congenital syphilis, *J. A. M. A.*, **127** : 582, 1945.
19. E. W. THOMAS, (*Bellevue Hospital*, New-York). Communication personnelle.
20. R. A. NELSON et L. DUNCAN. Acute syphilitic meningitis treated with penicillin, *Am. J. of Syph., Gonor. and Ven. Dis.*, **29** : 141, 1945.
21. Walsh McDERMOTT et A. Nelson RUSSELL. The transfer of penicillin into the cerebro-spinal fluid following parenteral administration of penicillin, *Am. J. of Syph., Gonor. and Ven. Dis.*, **29** : 403, 1945.
22. P. A. O'LEARY et W. E. HERRELL. Penicillin treatment of late cutaneous syphilis. (1 case), *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, **19** : 20, (jan.) 1944.
23. J. H. STOKES, T. H. STERNBERG, W. H. SCHWARTZ, J. F. MAHONEY, J. E. MOORE et Wood BARRY. Action of penicillin in late syphilis, *J. A. M. A.*, **126** : 73-79, (sept.) 1944.
24. STOKES et ses collaborateurs. Penicillin in late syphilis, *Am. J. of Syph., Gonor. and Ven. Dis.*, **29** : 313, 1945.
25. G. D. GAMMON, J. H. STOKES, H. BEARMAN, N. R. INGRAHAM *et alii*. Penicillin in neuro-syphilis, *J. A. M. A.*, **128** : 633, (juin) 1945.
26. S. Augustus ROSE, L. D. TRENETT, J. A. HINDELL, Curtis PROUT et H. C. SOLOMON. Penicillin treatment of neuro-syphilis *Am. J. of Syph., Gonor. and Ven. Dis.*, **29** : 487, 1945.
27. S. A. ROSE. Penicillin treatment of neuro-syphilis. *Connecticut State Med. J.*, **9** : 522, (juil.) 1945.
28. Douglass GOLDMAN. Treatment of neuro-syphilis with penicillin, *J. A. M. A.* **128** : 274 1945.
29. Girsh D. ASTRACHAN. Communication personnelle.
30. Bertha SHAFER et J. Zagon SAMUEL. Early syphilis masked and delayed by penicillin in treatment of gonorrhea, *Arch. of Derm. and Syph.*, **50** : 200, 1945.

31. Hugh E. HAILEY. Suppression of syphilis by penicillin therapy of gonorrhea, *Arch. of Derm. and Syph.*, **50** : 269, 1944.
 32. Orlando CANIZARES. Penicillin in treatment of simultaneous infections of syphilis and gonorrhea, *Arch. of Derm. and Syph.*, **50** : 264, 1944.
 33. T. E. OSMOND. Masking syphilis with penicillin, *British M. J.*, **1** : 853, 1945.
 34. D. R. NICHOLS et E. A. HAUNZ. Prolonged action of penicillin in mixtures of beeswax and peanut oil, *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic.*, **20** : 403, 1945.
 35. William KIRBY *et alii*. Intramuscular and sub-cutaneous administration of penicillin in beeswax and peanut oil, *J. A. M. A.*, **129** : 940, 1945.
 36. William G. TYSON. Early syphilis resistant to treatment with penicillin. Report of a case. *J. of Investigative Dermatology*, **6** : 279, (oct) 1945.
-

MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES

MORTALITÉ PAR LE CANCER DANS LA PROVINCE DE QUÉBEC

Une étude analytique de la situation créée dans la province par la mortalité imputable au cancer doit nécessairement comporter un exposé statistique. On ne peut bien se rendre compte de la situation sans l'apport de chiffres, mais, en vue d'éliminer l'aridité de données très longues, les seules intéressantes sont produites ici. Elles comportent la résultante d'une très longue « tabulation » et demeurent suffisantes à la compréhension du sujet. Quelques explications sommaires doivent tout d'abord être fournies :

a) Le territoire de la province est divisé en deux districts bien distincts : celui de Montréal et celui de Québec. La délimitation en est faite par une ligne virtuelle passant à l'est des comtés Abitibi, Saint-Maurice, Yamaska, Drummond, Richmond et Compton. (A noter ici que la cité des Trois-Rivières se trouve dans le district de Montréal.) Le district n° 1, ou de Montréal, comprend tout l'ouest de la province, soit 40 comtés, tandis que le district de Québec, ou n° 2, comprend tout l'est, soit 31 comtés. (Par « comtés », il faut comprendre ici les comtés municipaux, non pas l'une ou l'autre des divisions électorales ; par ailleurs, quelques comtés sont groupés pour n'en constituer qu'un, tels : Napierville-Laprairie, Charlevoix-Saguenay, etc.)

b) Parce que l'on semble plus directement intéressé à connaître la situation de cette mortalité dans le district de Québec, les données statistiques de ce district sont les seules détaillées en relation des comtés le composant. Tous les tableaux incorporés dans ce travail comportent toutefois une comparaison entre les deux principaux districts précédemment définis.

c) L'analyse entreprise couvrant une période de quinze années, il serait très long de citer les chiffres de chacune de ces années. Une condensation a donc été effectuée par un fractionnement en périodes quinquennales, comme le tableau I permet d'en juger.

Quelle est donc, dans notre province, la situation créée par la mortalité imputable au cancer? D'ores et déjà, il faut préciser qu'il n'est question que de mortalité, puisque nous ne possédons aucune donnée sur la morbidité. Chacun sait que le cancer n'est pas maladie déclarable. La seules sources de renseignement relatives au nombre de cas de cancer seraient les hôpitaux où ils sont traités et il serait très compliqué que de réunir ces renseignements. Il devient donc présentement impossible d'établir un taux de léthalité. Nous en tenant à la seule mortalité, on constate qu'actuellement (les données finales sont celles de 1943) notre taux de mortalité par le cancer est de 110.0 par 100,000 habitants. En d'autres termes, ce taux signifie qu'il meurt chez nous une personne par mille habitants. Peut-on affirmer que ce taux est faible ou élevé? Faisant tout de suite le point avec le reste du Canada, on voit que le taux moyen du pays est de 120.0. Celui de la province de Québec est donc en dessous de cette moyenne, et c'est une consolation. Par ailleurs, le taux d'autres provinces doit être plus élevé que cette moyenne. Dans cette catégorie, nous relevons celui de la Nouvelle-Écosse (117.9), du Manitoba (122.6), de l'Ile du Prince-Édouard (127.5), de la Nouvelle-Écosse (128.5), de l'Ontario (132.6) et de la Colombie-Anglaise (143.3). Avec notre province, il n'en demeure que deux autres à montrer un taux inférieur à la moyenne, soit la Saskatchewan (92.5) et l'Alberta (94.4), mais le taux de ces dernières est considérablement plus faible que le nôtre à 110.0. Si nous remontons dans le passé, nous constatons qu'en 1926 notre taux n'était que de 70.3, constatation qui démontre un accroissement de 56.5% au cours des vingt dernières années.

TABLEAU I

Distribution des décès par le cancer dans la province en relation de certains districts, avec moyennes quinquennales.

	PÉRIODE «A» 1929-1933		PÉRIODE «B» 1934-1938		PÉRIODE «C» 1939-1943	
	Total	Moyenne	Total	Moyenne	Total	Moyenne
Province.....	12,088	2,418	14,676	2,935	17,783	3,557
District n° 1.....	8,501	1,700	10,545	2,109	12,912	2,582
District n° 2.....	3,587	718	4,128	825	4,871	974
Partie nord.....	1,675	335.0	2,045	409.0	2,511	502.0
Champlain (1).....	107	21.4	86	17.2	96	19.2
Charlevoix-Saguenay.....	90	18.0	124	24.8	196	33.2
Chicoutimi.....	158	31.6	190	38.0	271	54.2
Lac-Saint-Jean (1).....	75	15.0	66	13.2	56	11.2
Laviolette (2).....	54	18.0	119	23.8	134	26.8
Montmorency.....	59	11.8	61	12.2	90	18.0
Portneuf.....	121	24.2	164	32.8	176	35.2
Québec.....	967	193.4	1,172	234.4	1,427	285.4
Roberval (2).....	44	14.7	63	12.6	95	19.0
Partie sud.....	1,190	238.0	1,304	260.8	1,484	298.8
Arthabaska.....	98	19.6	119	23.8	128	25.6
Beauce.....	157	31.4	164	32.8	184	36.8
Bellechasse.....	92	18.4	93	18.6	111	22.2
Dorchester.....	99	19.8	96	13.2	107	21.8
Frontenac.....	73	14.6	74	14.4	80	16.0
Lévis.....	158	31.6	196	39.2	204	41.8
L'Islet.....	52	10.4	58	11.6	75	15.0
Lotbinière.....	86	17.2	86	17.2	96	19.2
Mégantic.....	126	25.2	161	32.2	172	34.4
Montmagny.....	84	16.8	70	15.0	83	16.6
Nicolet.....	120	24.0	129	25.8	172	34.4
Wolfe.....	45	9.0	58	11.6	72	14.4
Partie est.....	722	144.4	779	155.8	876	175.0
Bonaventure.....	108	21.6	111	22.2	118	23.6
Gaspé est (1).....	103	20.6	94	18.8	109	21.8
Gaspé ouest (2).....	11	3.7	26	5.2	27	5.4
Iles-de-la-Madeleine.....	26	5.2	26	5.2	25	5.0
Kamouraska.....	94	18.8	101	20.2	110	22.0
Matane.....	53	10.6	60	12.0	73	14.6
Matapédia.....	73	14.6	61	12.2	66	13.2
Rimouski.....	109	21.8	130	24.0	162	32.4
Rivière-du-Loup (2).....	71	14.2	133	22.6	138	27.6
Témiscouata (1).....	74	14.8	37	7.4	48	9.8

(1) Comté subdivisé en 1931 : la moyenne de la période « A » se trouve plus élevée parce qu'incluant tous les décès du comté durant les années 1929 et 1930.

(2) Nouveau comté constitué en 1931 : la moyenne de la période « A » se trouve être triennale.

Si, actuellement, notre taux est plus bas que la moyenne du pays, il devient manifeste qu'il a plus que doublé depuis vingt ans, suivant en ceci la tendance universelle. Il est peut-être approprié d'établir ici un parallèle entre la courbe du cancer et celle de la tuberculose. Cette dernière cause de décès faisait, en 1926, 125.2 victimes par 100,000 habitants quand elle n'en fait plus que 82.4 en 1943. C'est donc tout à fait l'opposé de la courbe du cancer, et, mises en graphique, les deux courbes se croisent au cours de l'année 1934, après quoi elles continuent leur marche à l'opposé. Depuis cette année, la tuberculose devient la troisième cause principale de mortalité tandis que le cancer détient le second rang. Les cardiopathies demeurent toujours en première place. Il y a donc eu augmentation considérable de notre mortalité par le cancer. Comment la situation générale se répartit-elle dans la province, et comment l'accroissement de la mortalité en cause s'est-il distribué? C'est ce que nous pouvons observer par l'étude du tableau I.

Ce tableau est évidemment la condensation d'une très longue « tabulation », mais il permet une étude très complète et qui reste très exacte de la situation. On voit que la période « A » (1929-1933) enregistre une moyenne annuelle de 2,418 décès, que la période « B » (1934-1938) enregistre une de 2,935 tandis que la période « C » (1939-1943) se rend jusqu'à 3,557. Un rapide calcul fait constater que la période « B » s'est accrue de 21.7% et que la période « C », à son tour, montre un accroissement de 21.2% sur la période « B » et de 47.1% sur la période « A ». Entre les moyennes des périodes extrêmes, l'augmentation des décès fut de 1.139. Ceci démontre clairement que notre mortalité par le cancer a doublé au cours de la période sous étude. Ces données concernent la province entière. Puisqu'aux fins de ce travail le territoire de la province est partagé en districts, le tableau I permet de constater si cet accroissement de notre mortalité par le cancer a été uniforme. Le district de Montréal (n° 1) voit augmenter sa mortalité de 51.9% quand le district de Québec (n° 2) ne montre une augmentation que de 35.6%. Si l'on compare ces proportions, c'est pour constater que celle du district n° 1 est de 45.7% plus forte que celle du district n° 2. Il est bon de noter que le district n° 1 contient plus du double de la population du district n° 2 (exactement 51.2%); et ce fait peut immédiatement fournir

une explication à cette incidence élevée de la mortalité par le cancer dans le district de Montréal.

Restreignant l'analyse aux données du seul district de Québec, qui sont détaillées en relation des comtés, on peut chercher si l'une ou l'autre de ses trois régions enregistre une prédominance marquée de la mortalité en cause. C'est ainsi que l'on constate que la région nord (Québec et Chicoutimi) s'est accrue de 49.9%, que la région sud (Beauce et comtés voisins) s'accroît d'un quart, soit 25.5%, quand la région est, (Kamouraska et la Péninsule), ne s'accroît que d'un cinquième, ou 21.3%. Il semble ici aussi que la distribution de la population est un facteur explicatif de la régression dans cet accroissement du nombre des décès d'une région à une autre. On doit penser aussi que, plus l'on s'éloigne des centres hospitaliers et médicaux, moins considérables sont les facilités de diagnostic.

Ces considérations sont toutes établies sur les nombres absolus des décès. Seraient-elles différentes si elles étaient construites d'après le taux de mortalité? Il faut s'arrêter un instant à penser qu'entre alors un facteur nouveau dans la comparaison, le chiffre de la population, et ceci peut modifier considérablement la résultante d'une comparaison entre l'accroissement dans le total des décès et celui du taux de mortalité. Le tableau II produit les données de base à l'établissement des taux spécifiés de mortalité par 100,000 habitants ainsi que les taux mêmes pour les districts et les régions du district n° 2.

Antérieurement, il a été dit qu'en 1926 le taux général de la mortalité par le cancer était de 70.3. Ici, nous constatons que le taux moyen de la période « A » est de 84.1 pour la province entière. De 1926 à la médiane de cette période, le taux s'est déjà accru. A la période « B », le taux est de 94.6; à la période « C », 106.8. Nous avons donc un accroissement de 27.0% à la période « C » en comparaison de celui de 47.1% dans le nombre des décès. Le facteur population joue donc son rôle et cette différence est normale. Si cette différence n'existait pas, cela signifierait que le total des décès par cancer augmenterait corollairement à la population. Ce serait formidable car le nombre des cancéreux décédant serait à tout le moins de quelque 5,000.

TABLEAU II

Taux spécifié, par 100,000 habitants, de la mortalité par le cancer.

	PÉRIODE « A » 1929-1933			PÉRIODE « B » 1934-1938			PÉRIODE « C » 1939-1943		
	Popu- lation	Moyenne des décès	Taux par 100,000	Popu- lation	Moyenne des décès	Taux par 100,000	Popu- lation	Moyenne des décès	Taux par 100,000
Province.....	2,874,255	2,418	84.1	3,103,069	2,935	94.6	3,331,882	3,557	106.8
District n° 1.....	1,882,121	1,700	90.7	2,027,049	2,109	104.0	2,172,298	2,582	118.9
District n° 2.....	992,134	714	72.4	1,075,720	826	76.8	1,159,584	974	84.0
Région nord.....	434,366	335	77.1	480,691	409	85.1	526,796	502	95.3
Région sud.....	327,048	238	72.8	341,183	261	76.5	355,527	299	84.1
Région est.....	230,720	145	62.8	253,846	156	61.5	277,261	175	63.1

Dans le district n° 1, le taux passe de 90.7 à 118.9, soit 31.1% d'accroissement. Dans le district n° 2 l'accroissement n'est que de 16.0%. La variation dans les taux est à peu près parallèle à celle observée dans les nombres absolus puisqu'il a été démontré que le nombre des décès était de 45.7% plus fort dans le district de Montréal et que nous constatons maintenant que le taux du district de Montréal est de 41.5% plus élevé. Dans le district n° 2, on doit tout d'abord constater que ses régions montrent des taux plutôt faibles, même aussi bas que 63.1 dans la région est (qui ne varie pratiquement pas d'une période à l'autre), taux qui se trouve plus bas, à la période « C », que n'avait été le taux général de la province à la période « A ». La région sud montre un taux égal, à la période « C », à celui de la province durant la période « A ». La région nord, celle de Québec même, est la seule à produire un taux plus élevé. De ces constatations on peut conclure que la mortalité cancéreuse n'est pas encore très élevée dans le district n° 2 puisqu'elle ne s'est accrue que de 35.6% dans le nombre des décès et de 16.0% dans son taux. Par ailleurs, l'accroissement constaté se localise presque uniquement dans la région de la capitale.

A la suite de cette analyse, il reste à relever la distribution de ces décès en relation du sexe et de l'âge. Pour cette partie de l'étude entreprise, il ne sembla pas nécessaire d'établir une « tabulation » couvrant la période des quinze années comme il vient d'être fait pour la situation générale. D'analyser la distribution selon le sexe et l'âge au cours d'une seule année est suffisant, car la variation qui peut s'observer d'une année à une autre est habituellement faible et toujours fortuite, en ce qu'elle se corrige l'année suivante. D'établir une moyenne donnerait pratiquement le même résultat que celui fourni par une seule année. Les données choisies à cette fin sont celles de l'année 1943 qui est la dernière pour laquelle des chiffres finals sont connus.

La distribution des décès selon le sexe est fournie par le tableau III, suivant la méthode déjà adoptée pour le tableau I.

Au point de vue général, le cancer fait autant de victimes chez l'homme que chez la femme. En effet, la différence proportionnelle entre les deux sexes n'est pas assez forte pour comporter une signification

TABLEAU III

Décès par le cancer durant 1943 distribués en relation du sexe avec répartition proportionnelle.

	MASC.	%	FÉM.	%	TOTAL
Province.....	1,874	49.4	1,919	50.6	3,793
District n° 1.....	1,327	48.3	1,420	51.7	2,747
District n° 2.....	547	52.2	499	47.8	1,046
Partie nord.....	296	52.8	265	47.2	561
Champlain.....	10	52.6	9		19
Charlevoix-Saguenay.....	21	53.8	18		39
Chicoutimi.....	40	58.0	29		69
Lac-Saint-Jean.....	5	62.5	3		8
Laviolette.....	20	58.8	14		34
Montmorency.....	4		9	69.2	13
Portneuf.....	18	58.1	13		31
Québec.....	168	50.9	162		330
Roberval.....	10	55.6	8		18
Partie sud.....	167	55.1	136	44.9	303
Arthabaska.....	11	50.0	11	50.0	22
Beauce.....	26	65.0	14		40
Bellechasse.....	15	57.7	11		26
Dorchester.....	9		10	52.6	19
Frontenac.....	10	71.4	4		14
Lévis.....	23	56.1	18		41
L'Islet.....	5		13	72.2	18
Lotbinière.....	14	66.7	7		21
Mégantic.....	23	65.7	12		35
Montmagny.....	7		8	53.3	15
Nicolet.....	12		23	60.5	38
Wolfe.....	7	58.3	5		12
Partie est.....	84	46.2	98	53.8	182
Bonaventure.....	8		15	65.2	23
Gaspé est.....	12	50.0	12	50.0	24
Gaspé ouest.....	2	50.0	2	50.0	4
Iles-de-la-Madeleine.....	8	80.0	2		10
Kamouraska.....	10		12	54.5	22
Matane.....	7		10	58.8	17
Matapédia.....	5		7	58.3	12
Rimouski.....	15		21	58.3	36
Rivière-du-Loup.....	12		14	53.8	26
Témiscouata.....	5	62.5	3		8

de valeur. Durant 1943, en effet, les cancéreux masculins représentèrent 49.4% des 3,793 décès contre 50.6% féminins. Par contre, dans le district n° 1, les décès féminins accentuent légèrement leur prédominance avec 51.7% mais, dans le district n° 2, la situation est renversée et ce sont les décès masculins qui prédominent avec 52.2%. Existe-t-il quelque facteur « local » pouvant expliquer cette inversion ? Trop de conditions variées peuvent être avancées, et sans fondement réel, pour qu'une réponse satisfaisante soit donnée.

Une inversion semblable se retrouve entre les régions du district n° 2 où l'on voit que, dans les régions nord et sud, les décès masculins prédominent avec 52.8% et 55.1% tandis que, dans la région est, les décès féminins montrent une proportion de 53.8%. Cette constatation est des plus intéressantes. Il appartient aux praticiens et chirurgiens de l'expliquer. Cependant, en démographie, de si faibles variantes ne possèdent pas de réelle signification. La distribution des décès en relation de l'âge, produite au tableau IV, fournit aussi une constatation du plus vif intérêt.

TABLEAU IV

Distribution des décès de 1943 par cancer en relation de l'âge, avec répartition proportionnelle.

Ages	Décès	%	Ages	Décès	%
0 à 4 ans.....	10		50 à 54 ans.....	322	
5 à 9 «.....	11		55 à 59 «.....	437	
10 à 14 «.....	9		60 à 64 «.....	518	
15 à 19 «.....	15		65 à 69 «.....	526	
20 à 24 «.....	20		70 à 74 «.....	550	
0 à 25 «.....	65	1.7	50 à 75 «.....	2,353	62.0
25 à 29 «.....	20		75 à 79 «.....	457	
30 à 34 «.....	40		80 à 84 «.....	236	
35 à 39 «.....	96		85 ans et plus....	137	
40 à 44 «.....	162		75 ans et plus....	830	21.9
45 à 49 «.....	227		Tous les âges....	3,793	100.0
25 à 49 «.....	545	14.4			

On voudra constater que la répartition proportionnelle n'est fournie que pour les groupes de cinq ans. Établie à chaque âge elle serait parfois très petite et sans valeur ; par ailleurs les nombres absolus fournissent déjà très aisément cette distribution plus ou moins accentuée pour chaque âge. Il est notoire que le cancer fait son plus grand nombre de victimes dans le groupement 50 à 74 ans avec 62.0% des décès de l'année. La proportion suivante est celle de 21.9% dans le groupement au-dessus de 75 ans. Nous relevons 83.9% des décès par cancer dans la dernière moitié de la vie et ceci devient normal. Quant à la première moitié de la vie nous devons constater que le groupement 25 à 49 ans fournit 14.4% du total des décès tandis que le premier quart de la vie contribue 1.7%. Cette dernière proportion est même surprenante car elle nous fait constater *de visu* si l'on peut dire que le cancer réputé maladie de l'âge mûr atteint tout aussi bien le jeune âge. Ne trouve-t-on pas 10 décès dans le groupe de moins de 4 ans ?

Cet exposé, réduit à sa plus simple expression chiffrée, donne donc une description de la situation dans la province en ce qui regarde notre mortalité par le cancer, devenu la seconde cause de mortalité. La Division de la Démographie du ministère de la Santé et du Bien-Être social compte tous les décès. Durant l'année 1943 notre grand total de décès fut de 35,069 ; de ce nombre 3,793 furent causés par le cancer. En somme, le cancer est responsable de 10.8% de nos décès. Nous venons de constater que, depuis 1929, cette cause de mortalité maintient une ascension régulière dans sa courbe, et nous entrevoyons le moment où, si une lutte efficiente ne lui est pas livrée, elle atteindra un sommet déplorable, tant pour l'individu atteint que pour le bien-être de notre population. Il est donc désirable que soient entrepris les efforts appropriés, à la lumière des connaissances actuelles, pour prévenir tant de fatalités.

Paul PARROT, D.P.H., M.P.H., Fellow A.P.H.A.,
Démographe provincial,
Chargé du cours de démographie à Laval.

LE CANCER A TRAVERS LES AGES

Ce mot, a, chez tous les peuples, et dans tous les âges, engendré un sentiment de crainte et d'horreur qui ne s'est point amoindri ou atténué dans les temps présents. Il comporte l'idée d'un mal fatal qui ne pardonne pas et qui, tôt ou tard, conduit au tombeau. Le malade atteint de cancer en est le dernier averti et lorsqu'on lui découvre son affection, il est déjà, très souvent, tellement pris par celle-ci qu'il n'a plus la force physique de réagir.

Le cancer était connu des Anciens. En 1872, Ebers a trouvé, dans les ruines de Thèbes, un papyrus dont on a pu faire remonter l'origine à l'an 1500 avant Jésus-Christ. Ce papyrus contient des observations médicales et des méthodes de traitement. On y retrouve signalées « des tumeurs ulcérées » que l'on traitait par l'excision ou par un onguent arsenical escharotique.

On a retrouvé des tumeurs osseuses (ostéo-sarcomes du fémur, sarcomes de l'humérus) sur des momies de la V^e dynastie égyptienne, celle dite éléphantine, dont on peut placer l'existence aux environs de l'an 2500 avant Jésus-Christ.

Le Rig-Véda, le premier et le plus ancien des livres sacrés de l'Inde, dont l'ensemble constitue le Véda, série de poèmes et d'hymnes aux divinités hindoues, écrits entre 1500 et 800 avant Jésus-Christ, parle aussi des « tumeurs ulcérées ».

De la médecine chez les peuples anciens de la période pré-hippocratique, il ne reste que peu de choses. Peu de monuments nous ont transmis des notions médicales. Les livres hindous, quelques

papyrus, comme ceux d'Ebers et de Smith et le code d'Hamourrabi, sont les seuls éléments où on peut puiser les notions médicales de ces époques. On y trouve cependant, comme on l'a vu plus haut, que les « tumeurs ulcérées » étaient connues.

Avec Hippocrate, la médecine prend un essor nouveau. Elle se dégage de sa gangue rituelle et devient de la médecine pure et simple basée sur l'observation. La théorie des quatre humeurs sera pendant des siècles la base de l'enseignement médical. La lutte entre ces humeurs, leur rencontre ou leur déplacement sera, d'Hippocrate à la Renaissance, la cause de toutes les maladies. Si l'humeur peccante, au lieu de sortir à l'extérieur au moment de la crise, se jette dans un organe voisin ou un autre tissu, il y a « métastase ». Le cancer était une métastase.

Hippocrate appelait *xapxivos* les humeurs qui ne guérissent pas. Il donnait le nom de *xapxivoma* aux tumeurs malignes qu'il divisait en deux groupes : les cancers durs (*sxyppos*) et les cancers ulcérés (*xapxivos*). Les cancers du sein, de l'estomac et de l'utérus constituaient un troisième groupe qu'il appelait *melaiva*.

L'École d'Alexandrie, avec Erasistrate et Hérophile, partage les idées d'Hippocrate sur le cancer.

Celse, dans son traité *De Re Medica*, donne le nom de carcinomes aux tumeurs, et parmi eux les cancers sont les plus malins. Il les divise en *ulcus*, *squirrhe*, *carcinome sans ulcération* ou *latent*, *cancer occultus* et *cancer apertus*. Il ne connaît comme traitement que l'extirpation.

Galien, qui vient après (131) redonne à la Médecine le lustre qu'elle avait perdu. Celse avait été un compilateur, un encyclopédiste plutôt qu'un médecin. Galien reprend les notions émises par Hippocrate et rattache au bon équilibre des humeurs l'état de santé. Il crée la notion des tempéraments suivant la prédominance chez les individus de telle ou telle humeur, de la bile, du sang, du phlegme, ou de l'atrabile (bile noire). C'est l'atrabile qui engendre le cancer. Il écrit un *Traité des tumeurs*. Il distingue trois sortes de proliférations tumorales : 1° les tumeurs suivant la nature (utérus gravide) ; 2° les tumeurs qui dépassent la nature (cal osseux) ; et, 3° les tumeurs contre nature ; tumeurs humorales ; *squirrhe* (bénignes) et *cancer* (malignes). La bile, surtout la bile noire, propage les tumeurs en circulant dans les veines.

Il recommande l'extirpation de la tumeur, la compression des veines ambiantes pour l'expurger et la cautérisation au fer rouge. Il calme les douleurs du cancer par des infusions de têtes de pavot.

Galien disparu, les médecins continuent d'observer ses préceptes.

Paul d'Egine, vivant à l'époque byzantine, reprend et vulgarise les idées d'Hippocrate dans son traité *De Arte Medendi*. Il fait le pont entre la médecine grecque et la médecine arabe qui ne s'affirmera bien qu'une fois les conquêtes complétées.

La médecine, comme les autres arts, revient habillée à l'orientale. Les Arabes puisent chez les Grecs et les Latins, continuent les données hippocratiques auxquelles ils ajoutent leurs observations particulières, et cela tant à Bagdad avec Rhazès et Avicenne qu'à Séville avec Avenzoar.

Avicenne, surnommé le Galien des Arabes, touche à la thérapeutique du cancer dans *El Kanun* (Le Canon). Il préconise des décoctions de plantes, la saignée, la purgation et l'arsenic. Son Canon fut un traité classique pendant plusieurs siècles.

A cette époque du Moyen-Age qu'on appelle la Pré-Renaissance, époque qui a vu l'efflorescence de la civilisation arabe, on a vu aussi naître des écoles médicales très actives.

Salerne, dont l'épopée nous a été révélée par De Renzi au siècle dernier, a été une pépinière de médecins de toute race, de toute foi, de toute langue. Elle a atteint une renommée considérable, beaucoup plus comme école que par les professeurs qui y ont enseigné. Petroncellus préconise le toucher rectal dans le diagnostic du cancer, Lanfranchi de Milan, forcé de quitter son pays pour des raisons politiques, se rend à Paris. Il y devient professeur de chirurgie au Collège Saint-Côme et, en 1296, publie sa *Chirurgia Magna*. Il y discute le diagnostic du cancer du sein et s'attache surtout au pronostic des différents cancers suivant leur siège. Il préconise l'excision avec cautérisation.

Paris avait son école de Médecine (1180). Montpellier existait depuis 1137 et, avec Arnould de Villeneuve et Roger Bacon, s'était dégagée de l'influence arabe. Cette école a surtout été illustrée par Guy de Chauliac, génie universel et fécond qui publia, en 1365, son *Inventorium et Collectorium Artis chirurgicæ Medicinæ*. Ce traité, resté classique jusqu'à Ambroise Paré, ne parle pas du cancer. Avant

lui, à Montpellier cependant, Henri de Mondeville attribuait le cancer à la *melancolia* et à la *materia corrupta*.

La notion humorale comme origine du cancer, émise par Galien, est encore à cette époque la cause du cancer.

La Renaissance se manifeste par un esprit de liberté et un humanisme marqués. L'homme devient la merveille de la nature que l'on admire dans ses formes et des œuvres. On s'attache de plus en plus à son étude. On délaisse les théories arabes. On s'attaque au dogmatisme intouchable jusque-là, de Galien. Vésale, dans son *De Fabrica Corporis Humani*, publié en 1543, réfute et relève les nombreuses erreurs du Maître, lequel n'avait jamais disséqué que des singes et des porcs.

Michel Servet décrit la petite circulation dans son œuvre *Cbristianismi Restitutio* et meurt brûlé par Calvin sur le bûcher de la place publique de Genève.

Paracelse, esprit révolutionnaire s'il en fût, rêve de devenir le Luther de la Médecine. Il mêle l'alchimie à la chimie et à la médecine. Il crée la théorie de la liqueur de vie (*liquor vitæ*) à la base de toute la physiologie humaine et attribue le cancer à la présence d'un sel minéral dans le sang ; ce sel cherche une porte de sortie et il forme une tumeur aux endroits qui résistent.

Ambroise Paré, chirurgien des armées françaises, rénove la chirurgie ; il écrit un traité de chirurgie en 5 volumes, où il étudie les tumeurs en général et, en particulier, les tumeurs contre nature parmi lesquelles il classe le « chancre » ou tumeur chancreuse dont il décrit tous les signes cliniques. Il traite le chancre non ulcéré par la saignée et les « médicaments qui purgent l'humeur mélancolique ».

La fin du xvi^e et tout le xvii^e siècle voient la véritable Renaissance de la Médecine, en retard de plus d'un siècle sur celle des Arts et de l'Architecture. Cette époque est dominée par la philosophie de Descartes qui crée la théorie de l'homme-machine et essaie d'appliquer à l'anatomie et à la physiologie les données de la géométrie et de la mécanique.

La médecine se départit de l'humorisme intégral d'Hippocrate et de Galien et cherche à expliquer, par les phénomènes physiques, les différentes fonctions de l'organisme et ses anomalies.

Harvey découvre la grande circulation et en décrit toute la mécanique. Aselli met à jour les vaisseaux lymphatiques et Pecquet décrit la citerne qui porte son nom ainsi que le canal thoracique. Leuwenhœck s'amuse avec les lentilles du microscope et voit des choses qu'on ne voit pas à l'œil nu. On est en pleine mécanique. Le sang et la lymphe circulent sous l'influence de la pompe mécanique qu'est le cœur à travers une série de vaisseaux et, bientôt, ces éléments, en particulier la lymphe, sont sujets à des stagnations que des émotions, des accidents peuvent provoquer et le cancer en découle.

Bœrhaave, le grand clinicien, résume toutes les idées de l'époque dans sa conception iatro-mécanique. « La trop grande ténacité cause des obstructions, des extensions des vaisseaux, des douleurs, des tumeurs, surtout aux glandes et aux plexus artériels. Mais lorsque l'acrimonie est pareillement jointe à la ténacité, suivant la diverse proportion des concours de ces deux qualités, les petits vaisseaux se détruisent, les fluides s'extravasent, ce qui produit ensuite des pustules, des inflammations, des gangrènes, le sphacèle, le cancer, des ulcères malins, la carie et autres maux semblables. Or, l'acrimonie, tantôt accompagne et tantôt suit la ténacité. » (Bœrhaave.)

En somme la médecine cartésienne fait de la « lymphe coagulée » la cause du cancer.

Au début du XVIII^e siècle, la théorie de l'animisme de Stahl, qui eut une vogue considérable, est le produit d'une réaction aux tendances trop mécanisantes, trop matérialistes du XVII^e siècle. Pour Stahl, l'âme est la cause et le mécanisme de tout mouvement de l'organisme. L'âme digère par l'estomac, l'âme pense par le cerveau, l'âme régie tous les phénomènes physiologiques et pathologiques et rien ne sert d'introduire la chimie ou la physique dans l'organisme humain. L'âme cause du cancer, comme des autres maladies, eut de nombreux adeptes. En Angleterre, cependant, John Hunter voit mal qu'une lymphe morte puisse engendrer une tumeur active, progressive, vivante. Aussi, en fidèle disciple de Descartes, la fait-il vivante. Elle « sue » des vaisseaux sanguins, est sécrétée par les tissus enflammés et organise sa vie tumorale suivant les données physiques habituelles de l'organisme. Pour la première fois on donne la vie aux tumeurs, tout comme les

tissus normaux elles sont alimentées par les vaisseaux sanguins et continuent de vivre leur vie à elles indépendamment des tissus qui les entourent.

On conçoit tout de même, à cette époque, qu'on connaît peu le cancer et son traitement. Toutes les théories explicatives ne sont quand même que des théories dont on n'a pu prouver la véracité. Il intrigue.

En 1773, l'Académie de Lyon met au concours une question : « Qu'est-ce que le cancer ? » Bernard Peyrilhe, jeune homme de 28 ans, remporte le prix par un travail remarquable pour l'époque. Lui aussi admet mal que la lymphe seule puisse provoquer le cancer et lance l'idée d'un virus. Il expérimente sur le chien, il établit l'identité pathologique des tumeurs malignes des glandes et du tissu cellulaire. Il préconise le traitement du cancer par le « gaz sylvestre » : CO^2 tiré des « cendres gravellées » (CaCO^2). L'expérimentation est née.

Pendant tout ce temps, Morgagni, le créateur de l'anatomie pathologique, étudiait sur les tissus et les cadavres les effets de la maladie et préparait la voie à l'histogenèse.

Au xix^{e} siècle, l'étude des tumeurs prend une allure toute nouvelle. L'anatomie et la pathologie se côtoient de plus en plus et le médecin cherche chez son malade les correspondances anatomiques. Morgagni avait donné le ton, Bichat, Laënnec, Dupuytren, Cruveilhier embauchent le pas et produisent des œuvres immortelles. La médecine est tout entière anatomique et tissulaire, Bichat regarde les organes, les viscères et les tissus. Il en étudie la forme, le site, les corrélations, leurs fonctions et leurs réactions physiologiques et pathologiques. Pour lui le cancer est un tissu qui a, comme les autres tissus, ses propriétés vitales. C'est un tissu accidentel qui va vivre, grandir, détruire autour de lui. Le cancer ulcéré n'est qu'un stade dans l'évolution habituelle du cancer. Il distingue le parenchyme de la tumeur de son tissu de soutien ou stroma.

Laënnec, grand admirateur de Morgagni, a, comme lui, fréquenté la salle d'autopsie. S'il a établi la pathologie du poumon, il a aussi ajouté à la connaissance du cancer. Dans ses leçons au Collège de France, en particulier dans la X^{e} leçon, intitulée *Productions accidentelles*, il divise les tumeurs en deux catégories : 1° « Productions accidentelles analogues » ; et, 2° « Productions accidentelles non analogues ». « Le

premier type », c'est Laënnec qui parle, « comprend les tumeurs formées de tissus pathologiques qui ont leur analogie dans les tissus normaux du corps, et dont il existe autant de variétés qu'il est de tissus différents dans l'organisme. Le deuxième type est celui dans lequel les tissus pathologiques n'ont pas de correspondance directe dans les tissus de l'organisme. A celui-ci répond le tubercule, le squirrhe proprement dit, le squirrhe gélatineux, l'encéphaloïde, les mélanoses, les scléroses, les cirrhoses, les productions nacrées, les productions squameuses ». (Laënnec.) Il les fait passer par deux stades, le stade de crudité et le stade de ramollissement. Il connaît les métastases.

« Quelquefois formées dans un point d'un organe, elles peuvent être emportées et ne se reproduisent pas... Mais, le plus souvent, à la période de ramollissement, elles ont une tendance générale à productions semblables et très nombreuses, véritable diathèse ou disposition inconnue dans sa nature, mais très réelle. » (Laënnec.) Dupuytren n'admet pas d'emblée toutes les théories de Laënnec et il croit à l'origine infectieuse du cancer malin. Il tente l'inoculation à l'anima, sans succès cependant.

Cruveilhier, disciple de Bichat, devient un fervent de l'anatomie pathologique et ne conçoit pas de médecine ou de chirurgie possibles sans association anatomo-pathologique. Il fait du cancer une « dégénération » partie d'un tissu normal. Il divise les dégénérations organiques en deux catégories : 1° la dégénération aréolaire et gélatiniforme qui n'est pas maligne ; et, 2° la dégénération cancéreuse, maligne. Celle-ci donne le « suc cancéreux » par râclage de la tumeur, suc blanc, crémeux, qui se mêle facilement à l'eau. Il fait de ce suc un élément pathognomonique de la tumeur cancéreuse et, après lui, de nombreux médecins et chirurgiens hésiteront à porter un diagnostic de malignité devant l'absence de ce suc cancéreux de Cruveilhier.

Cependant, le vitalisme de Stahl n'était pas mort et la théorie de la lymphe coagulée, de la lymphe plastique avait encore des adeptes.

Lobstein va plus loin et fait venir de la lymphe tous les tissus normaux et anormaux. Il appelle homéoplastiques les tissus normaux et hétéroplastiques les tissus anormaux. Des substances étrangères mal connues s'infiltrent entre les tissus normaux et donnent naissance aux tumeurs. Voilà ce que pensait Lobstein.

Broussais, médecin militaire, n'a laissé de toute son œuvre que sa popularité et ses inimitiés. Pour lui, toute la pathologie tourne autour de la gastro-entérite, et l'irritation qu'il combat par la saignée, les sangsues et les révulsifs. Il attribue le cancer à une accumulation d'albumine dans les tissus enflammés. Broussais eut des adeptes à l'étranger, en particulier, Walther, en Allemagne, et Cooper, en Angleterre.

A la suite des données émises par Bichat, Laënnec et Cruveilhier, basées sur l'anatomie tissulaire, et après le recul humoral et animiste de Broussais et Lobstein, l'étude des tumeurs devient toute histologique et cellulaire.

Raspail et Royer-Collard décrivent (1827-1828) la structure cellulaire des végétaux et des animaux. Partant de ces notions, on s'arrête davantage à la cellule cancéreuse. C'est en Allemagne, surtout, que cette étude prend des proportions avec Muller, Remak et Virchow.

Johannes Muller (1801-1858) reprend l'étude de la structure tumorale et y trouve partout les éléments des tissus normaux. Il affirme conséquemment que le carcinome n'est pas constitué par un tissu « hétérologue », mais bien de tissus normaux embryonnaires ou adultes. La tumeur est formée par un groupement spécial de ces tissus et une prolifération cellulaire différente.

Il divise les tumeurs en bénignes et malignes tout simplement. C'est lui qui a défini le carcinome « une tumeur qui bouleverse la structure des tissus, tumeur qui est, dès le début, constitutionnelle, qui récidive après extirpation et qui tue ».

Lebert, de son côté, croit que la cellule cancéreuse est un produit nouveau qui se substitue aux tissus habituels, qui les envahit d'une façon monstrueuse en détruisant tout sur son passage. Il la décrit : « grande cellule ovoïde ou elliptique aux contours nettement accusés, à 2 ou 3 nucléoles volumineuses ». Il fait cette cellule spécifique du cancer, et on doit toujours la retrouver pour établir un diagnostic de tumeur maligne. Cela rappelle le suc cancéreux de Cruveilhier. Cette cellule cancéreuse naîtrait dans le torrent circulatoire qui la déposerait dans un interstice tissulaire sous forme de gouttelette amorphe qu'il appelle un blastème et qui prend sa forme cancéreuse dès sa sortie du vaisseau.

Johannes Muller et Lebert se rapprochent de la théorie cellulaire que mettra bien en évidence Virchow.

Velpeau, en France, s'oppose à la conception cellulaire de Lebert et veut que la cellule soit non pas l'élément caractéristique du cancer mais un produit secondaire. Pour lui le cancer est encore une diathèse à manifestations tumorales variables avec les tissus en cause. Velpeau et Cruveilhier, sont, on pourrait dire, les derniers tenants de l'origine humorale du cancer.

Virchow (1863-1867) définit sa théorie cellulaire : « les êtres ne naissent pas d'un magma ou de l'humeur lymphatique mais bien d'une cellule et toute cellule naît d'une autre cellule (*omnis cellula e cellula*) ». Il n'existe pas, comme l'avait affirmé Lebert, une cellule cancéreuse et le blastème est un mythe. Le cancer peut naître de n'importe quelle cellule. Il affirme que les tumeurs épithéliales et les tumeurs conjonctives naissent toutes deux du tissu conjonctif (théorie connective). Cette affirmation sera battue en brèche, un peu plus tard, par Remak.

La tumeur, pour Virchow, fait partie intégrante du corps et en suit les lois. Il croit à la transmission héréditaire de la prédisposition cancéreuse et admet que l'irritation puisse être une cause déterminante du cancer.

Remak (1815-1865) décrit les feuillets du blastoderme et affirme la spécificité cellulaire. Les éléments issus des trois feuillets du blastoderme sont fixes et spécifiques : une tumeur épithéliale provient d'un tissu épithélial, une tumeur conjonctive d'un tissu conjonctif. Virchow se rallie et admet avec Remak que les tumeurs sont histologiquement spécifiques. Thiersch démontre l'origine épithéliale des épithéliomas et confirme ainsi la théorie de Remak. Billroth et Waldeyer deviennent de fervents adeptes de la spécificité tumorale et l'introduisent dans leurs nombreux travaux.

EXPÉRIMENTATION

L'expérimentation avait fait peu de progrès jusque-là. On s'était intéressé beaucoup plus à l'étude morphologique du cancer qu'à son étiologie, sa prolifération et ses transmissions possibles.

Peyrilhe, en 1775, avait tenté la transplantation d'un cancer humain au chien et avait obtenu des granulomes inflammatoires. Hanau, en 1889, greffe un épithélioma de la vulve d'une rate au scrotum de rats sains et obtient un cancer péritonéal généralisé. Morau, en 1894, réussit la greffe d'un épithélioma cylindrique à plusieurs générations de souris. Leo Loeb, aux États-Unis, en 1900, réussit à greffer à 40 générations de rats blancs, un sarcome kystique d'origine thyroïdienne.

Jensen, au Danemark, a mis au point et développé toute la question des greffes et des transplantations. Il en a décrit la technique, et a suivi, pas à pas, heure par heure, ces greffes transmises par le trocart ou par la seringue et a vu proliférer la tumeur comme une métastase.

Bashford et Murray, en Angleterre, ont établi le « rythme des greffes », par lequel une tumeur aurait une puissance d'accroissement qui se termine par une descente brusque. Ils ont immunisé des souris contre la greffe par des injections de tissus embryonnaires, des globules rouges et encore par la splénectomie.

En Allemagne, Ehrlich et Apolant, à Francfort-sur-le-Mein, ont poursuivi leurs recherches sur les greffes et ont établi que le cancer ne se greffe bien que sur des individus de même espèce.

En 1910, aux États-Unis, Peyton-Rous découvre, chez une poule, un sarcome fuso-cellulaire à évolution excessivement rapide qui tue l'animal en quelques semaines après une généralisation métastatique très prolifique. Il réussit à reproduire cette tumeur (sarcome de Peyton-Rous) à d'autres poules, non seulement par greffes mais aussi par inoculation du filtrat de la tumeur. Cette découverte a fait sensation, et a donné un regain d'activité aux tenants de la théorie microbienne du cancer, en particulier Borrel, fervent partisan de la théorie parasitaire, en France, et Leyden et son école, en Allemagne.

Tous les chercheurs, par la suite, ont répété l'expérience de Peyton-Rous, en particulier Paine, en Angleterre ; Peyron et Borrel, en France ; Burger et Fischer, en Allemagne ; Carrel et Murphy, aux États-Unis ; Pentomalli, en Italie ; Llamblas, au Brésil ; et Roffo, en Argentine.

En 1914, les Japonais Yamagiwa et Koichi Ichikawa réussissent à provoquer, chez le lapin, un cancer par applications successives de goudron, en 1918. Tsutsui obtient le même phénomène chez la souris.

Cette autre grande découverte d'une substance connue capable de faire naître un cancer fit sensation elle aussi et, dans tous les pays, l'expérience fut répétée : au Danemark, par Fibiger et Bang ; en Italie, par Parodi et Londoni ; en France, par Ménétrier, Roussy, Leroux et Peyre ; en Hollande, par Deelman ; en Suisse, par Bruno Bloch et son école de Genève ; en Angleterre, par Leitch et Kennaway, etc.

TRAITEMENT

Le traitement du cancer a, depuis toujours, consisté dans l'extirpation large de la tumeur, des applications escharotiques « arsenicales, sulfureuses, mercurielles » et même la saignée et les purgations comme les préconisaient Broussais et Ambroise Paré.

L'extirpation large et précoce est encore le traitement de choix du cancer. Cependant, les découvertes de Röntgen et des Curie ont apporté des éléments adjuvants considérables à la thérapeutique cancéreuse. On connaît bien l'action de la radiothérapie sur le cancer de l'utérus.

De nombreuses autres substances ont été essayées : les sels de métaux lourds (plomb), le magnésium (Delbet), l'arsenic (Ehrlich). On a aussi tenté la toxinothérapie, la sérothérapie et l'endocrinothérapie. Toutes ces méthodes ne sont plus que des souvenirs.

LUTTE CONTRE LE CANCER

La première manifestation de la lutte sociale contre le cancer fut celle du chanoine Jean Godinot, qui, à sa mort, laissait 25,000 livres à la ville de Reims, pour la fondation d'un hôpital pour les cancéreux. En 1740, grâce à ce don, un hôpital de 12 lits était fondé à Reims à l'usage exclusif des cancéreux. C'était à l'époque où on croyait le cancer contagieux et on refusait l'admission des cancéreux dans les hôpitaux généraux. Cet hôpital a subsisté jusqu'en 1846.

Le 12 octobre 1791, un médecin anglais, John Howard, demande aux médecins du *Middlesex Hospital* d'organiser un service pour les cancéreux et un centre de recherches pour cette maladie terrible. Huit mois plus tard, le centre anticancéreux du *Middlesex Hospital* était

fondé grâce aux dons généreux de Samuel Whitbread, et John Howard en était le premier directeur. Il n'a fait que progresser depuis et il constitue, encore en Angleterre, un centre de recherches très actif.

En France, naît, en 1892, la première ligue contre le cancer sous l'instigation du professeur Verneuil. Cette ligue n'a pas survécu à sa naissance.

Dès 1888, aux États-Unis, apparaissait, à New-York, le premier établissement consacré aux maladies cancéreuses. Roswell Park fut, dans ce pays, le grand animateur des études scientifiques sur le cancer. En 1913 fut fondée l'*American Society for the Control of Cancer* qui couvre tout le pays et s'étend même au Canada. De nombreuses institutions se sont développées par la suite, dont l'Institut Rockefeller, apparu en 1901, qu'ont illustré James Murphy, Alexis Carrel, et Peyton-Rous.

Le xx^e siècle s'intéresse d'une façon toute spéciale au cancer, et tous les pays luttent en recherchant la cause de cette maladie et le moyen de la faire disparaître de la surface de la terre.

Nous avons vu qu'aux États-Unis l'*American Society for the Control of Cancer* apparaît en 1913. En France, l'Association française pour l'étude du cancer est créée en 1906.

En 1912, l'Université de Paris fonde l'Institut du Radium sous la direction du professeur Regaud, auquel vient s'ajouter, en 1921, la Fondation Curie. En 1927, se construisait, à Villejuif, près de Paris, l'Institut du Cancer de la Faculté de Médecine de Paris sous la direction du professeur Gustave Roussy. Des centres anticancéreux nombreux ont été par la suite établis en province, collaborant étroitement avec les deux grands établissements de la Capitale.

En Allemagne se fonde, en 1900, le Comité central pour la recherche et la lutte contre le cancer sous la présidence du professeur von Leyden. Celui-ci établit dans sa clinique, à Berlin, un centre anticancéreux qui devient, en 1907, l'Institut anticancéreux de Berlin : *Institut für Krebsforschung an der Charité*.

Des instituts semblables se fondent dans les diverses universités allemandes : à Heidelberg, sous l'instigation du professeur Czerny ; à Francfort-sur-le-Mein, qu'illustrent Ehrlich, Apolant et Caspari.

L'Angleterre continue sa belle tradition du *Middlesex Hospital* et fonde, en 1902, l'*Imperial Cancer Research Fund* sous les auspices du *Royal College of Physicians* et du *Royal College of Surgeons*.

L'Argentine possède, depuis 1922, un Institut de Médecine expérimentale pour l'étude et le traitement du cancer sous la direction scientifique très active du professeur Roffo.

La Hollande inaugure, le 17 janvier 1915, le premier institut cancéreux hollandais *Antoni van Leeuwenbæckbuis* qui, depuis 1922, est devenu le centre de réunion des savants qui s'occupent du cancer du goudron.

L'Italie, en 1924, a sa ligue italienne contre le cancer et, à Milan, en 1928, naît l'Institut national anticancéreux.

La Ligue nationale suisse contre le cancer apparaît en 1910, et son centre démenage avec son président. Toutes les Universités suisses deviennent des centres anticancéreux, centres de recherches et de lutte.

L'Association japonaise pour l'étude du cancer (*Can Kinkyukai*) apparaît en 1922 et a son siège à Tokio. Elle est illustrée par des noms tels que ceux de Nagayo et Honda. Tous les autres pays ont eu leur ligue contre le cancer. Il serait trop long de les énumérer ici. Le Canada a organisé la lutte contre le cancer sous la direction du professeur Grant Fleming, de l'Université McGill. L'Institut de Radium de Montréal a été fondé en 1923, par les soins du Dr Gendreau.

A Québec, il existe un centre anticancéreux, sous la direction du Dr Chs Vézina, doyen de la Faculté de Médecine et du professeur Louis Berger.

Il est difficile de savoir ce que sont devenues toutes ces belles organisations dans les pays envahis, au cours de la dernière guerre, mais elles sont restées très actives dans les deux Amériques.

CONCLUSION

En somme, pendant plus de 20 siècles, on considère le cancer comme une diathèse humorale. Au *xvii^e* siècle, la tendance mécanisante cartésienne et la découverte des vaisseaux lymphatiques par Aselli

ouvrent de nouveaux horizons. La lymphe remplace la bile noire et devient l'agent du cancer.

Puis Morgagni crée l'anatomie pathologique. L'évolution atteint son apogée avec Virchow et sa théorie cellulaire.

La fin du xix^e siècle et le xx^e siècle voient le cancer occuper tous les esprits scientifiques et même les organismes sociaux. Dans tous les pays s'organisent des *ligues contre le cancer* dont la dernière guerre a réduit les activités ; mais elle semblent vouloir renaître avec plus de vigueur qu'auparavant.

Sylvio LEBLOND,
*Professeur d'Histoire de
la Médecine à l'Université Laval,
Chef de clinique médicale
à l'Hôpital du Saint-Sacrement.*

BIBLIOGRAPHIE

- Jacques BANDALINE. La lutte internationale contre le cancer, *Maloine*, Paris, 1933.
- Gustave ROUSSY, R. LEROUX et M. WOLF. Le cancer. Nouveau Traité de Médecine, Roger, Vidal, Tossier. Fascicule V, tome II, 1929.
- P. MÉNÉTRIER. Cancer (Généralités). Nouveau Traité de Médecine et Thérapeutique, Brouardel et Gilbert. Tome XIII, 1926.
- J. EWING. Neoplastic Diseases, *Saunders*, Philadelphie, 1940.
- J. DUCUING. Précis de Cancérologie, *Masson et Cie*, Paris, 1932.
- A. CASTIGLIONI. Histoire de la Médecine, *Payot*, Paris, 1931.
- Victor ROBINSON. The Story of Medicine, *New Home Library*, New-York, 1943.
- L. MEUNIER. Histoire de la médecine, *Lefrançois*, Paris, 1924.
- Aristides A. MOLL. Aesculapius in Latin America. *Saunders*, Philadelphie, 1944.
- Bernard CUNÉO. Le cancer dans l'histoire, *Lutte contre le cancer*, n° 41, p. 422, (juil-août-sept.) 1933.
-

NOTES SUR LES MALADIES VENERIENNES



EXAMEN DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN DANS LES CAS DE SYPHILIS

Cet examen doit s'effectuer dans tous les cas de syphilis :

Les cas de syphilis récente traités d'après un régime exigeant six mois ou plus, devraient subir une ponction lombaire *à la fin du traitement*.

Les cas de syphilis récente, traités d'après une méthode rapide, devraient subir une ponction lombaire de six à neuf mois après l'institution du traitement.

Les cas de syphilis latente ou formes tardives de la syphilis, devraient subir une ponction lombaire *immédiatement*, avant l'institution du traitement.

Concours du malade :

Une ponction lombaire doit être considérée comme une intervention chirurgicale mineure, et, comme toutes les interventions chirurgicales, *ne doit pas se faire sans le consentement du malade*.

En général, ce consentement s'obtient facilement, en donnant, avec tact, les explications voulues au malade.

Si le malade refuse de se soumettre à la ponction lombaire en dépit de toutes les explications, le médecin *ne peut pas* se considérer comme dégagé de toute responsabilité. Il doit avertir le malade que son traitement ne peut être considéré comme complet avant qu'un examen du liquide céphalo-rachidien ait donné un résultat négatif, et que, ce résultat ne pouvant se présumer, le traitement doit être continué. Le médecin profite des séances suivantes pour gagner la confiance du malade. Au bout de quelque temps, il explique plus en détail la nécessité de l'examen du liquide céphalo-rachidien. Il est très rare que le malade ne donne pas son consentement, après quelques semaines de traitement et d'explications supplémentaires.

REPÉREZ LES CONTACTS

**SIGNEZ TOUS LES CAS
AUX AUTORITÉS**

REVUE THÉRAPEUTIQUE

LE STOVARSOL BUCCAL DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS CONGÉNITALE

La syphilis, mot d'étymologie grecque, fut ainsi dénommée par Jérôme Fracastor, en 1521, dans son poème *Syphilis sive Morbus Gallicus*, poème dédié au cardinal Bembo, où il se rendit célèbre par la description qu'il fit de la maladie et par le nom de son héros (le pâtre Syphilus) qui a légué son nom à la maladie. Vulgairement appelée vérole ou grande vérole, la syphilis est une maladie infectieuse, contagieuse, héréditaire ou mieux, congénitale, due à l'introduction dans l'organisme d'un spirochète découvert en 1905 par Fritz Schaudinn et Erich Hoffmann.

Importée vraisemblablement de l'Amérique du Nord (nouveau monde) la syphilis n'existait pas en Europe avant que Colomb ne vienne en Amérique. Elle serait originaire d'Haïti, vers l'an 1500. Dès l'apparition de la syphilis en Europe vers le début du xvi^e siècle, Torella, Vella, Cataneus admettent la transmissibilité de la syphilis des procréateurs à leur descendance. Et Fallope, en 1507, décrivait l'aspect macéré du fœtus syphilitique comme étant un individu « à moitié cuit, fournissant ainsi la preuve du péché de ses parents ». Il faut attendre le xviii^e siècle pour voir Ambroise Paré, Fabre, le baron Van Sweiten, F. Swediaur, remettre la question de l'hérédo-syphilis à l'ordre du jour. Le Dr Émile Gaumond, syphiligraphe, signale dans sa brochure, *La syphilis au Canada français, hier et aujourd'hui* (15) qu'« ici même, dans la province de

Québec, dès 1785, au moment où sévissait une épidémie de syphilis qui fit 5,800 victimes connues, sur une population de 120,000 âmes, on se rendit compte de la possibilité de cette transmission et même de la certitude de la chose, si le traitement approprié des procréateurs n'était pas fait ».

Si le fait de la transmissibilité ne faisait plus de doute pour personne, un autre problème suscitait maintes discussions : c'était celui du mécanisme de la transmission. Est-ce une hérédité paternelle transmise au fœtus par le sperme ou une infection qu'une mère contaminée inocule à son enfant par voie transplacentaire ? Si la mère est syphilitique, l'ovule est déjà infecté bien avant la conception. Si le père seul est syphilitique, il contamine la mère de façon évidente le plus souvent, et, exceptionnellement, l'enfant par le sperme sans infecter la mère. La plupart des auteurs, pour ne pas dire tous, ne croient plus à cette dernière possibilité. Si la syphilis paternelle germinative n'est pas à nier, elle est douteuse, non impossible. Mais, peu importe, dans les deux cas, le fœtus est syphilitisé.

Devenues désuètes les lois de Colles et de Profeta ont été remplacées par la loi de Carle qui affirme que quand l'enfant est syphilitique, sa mère l'est aussi mais non inversement. Cette dernière peut donc allaiter son enfant à moins d'avoir été contaminée dans les dernières semaines de sa grossesse. Habituellement, le problème est assez simple car, dans la majorité des cas, les deux conjoints sont syphilitiques.

Non seulement des procréateurs atteints de syphilis acquise plus ou moins ancienne, mais aussi les hérédos peuvent transmettre la maladie à leurs enfants. La syphilis transmise par eux est appelée hérédosyphilis de seconde génération ou syphilis de troisième génération. Notons, en passant, que les hérédos ne sont pas immunisés et peuvent contracter de nouveau la syphilis.

Cependant, en principe, plus la maladie est ancienne chez les géniteurs, moins la syphilis de l'enfant sera grave. Les syphilis récentes des parents, au contraire, donneront à l'enfant des accidents multiples précoces et graves que l'on qualifie communément de signes de certitude tels que : pemphigus, coryza séro-sanguinolent, splénomégalie, ostéochondrite, périostite, etc. . . . Mais ce qui importe plus que l'ancien-

neté de la maladie chez les parents, c'est la façon dont la syphilis a été traitée. Le Dr Thomas Parran, du Département de la Santé publique des États-Unis, affirme, dans son livre *Shadow on the Land*, que, parmi les mères syphilitiques traitées, seulement une sur neuf reçoit un traitement suffisant pour protéger son enfant.

Traitée méthodiquement dès le début de la grossesse et jusqu'à l'accouchement, une femme contaminée par le porteur d'une syphilis active, peut accoucher d'un enfant non seulement dépourvu d'accidents visibles, mais présentant même un aspect tout à fait normal. Négligée, au contraire, cette syphilis de la mère infectera l'œuf à coup sûr. S'il s'agit d'une contamination récente et grave, le développement de l'ovule sera profondément troublé. C'est ce qui explique la fréquence des fausses couches chez les femmes syphilitiques par mort du fœtus dans l'utérus. Elles se produiront d'abord peu de temps après la conception, puis, au fur et à mesure que la maladie deviendra plus ancienne, les grossesses évolueront plus longtemps. Mais ce ne sera parfois qu'au bout de la quatrième ou cinquième grossesse qu'un enfant naîtra vivant. On conçoit donc que les aspects de la syphilis congénitale chez l'enfant soient multiples selon la virulence du germe transmis.

Suivant l'époque où se manifestent les premiers accidents on distingue une syphilis fœtale, une syphilis du nouveau-né, une syphilis congénitale précoce, une syphilis congénitale tardive ou mieux, des symptômes tardifs de syphilis congénitale et, enfin des dystrophies syphilitiques congénitales. Notre exposé se rapporte plutôt à des nouveau-nés et à de très jeunes enfants.

La découverte du tréponème par Fritz Schaudinn en 1905, la réaction de fixation du complément de Bordet, adaptée à la syphilis par August von Wassermann en 1907, les travaux de A. Fournier, en France, de Kassowitz, en Allemagne, ont fourni les bases aux conceptions modernes du problème que nous allons maintenant aborder.

A l'heure actuelle, la société est encore aux prises avec ce grave fléau qu'on appelle la syphilis. C'est pourquoi la lutte antivénérienne, entreprise par les médecins et les pouvoirs publics, ne peut nous laisser indifférents. Elle intéresse le riche comme le pauvre, l'intellectuel aussi bien que l'ouvrier, le citadin et le campagnard.

De tous les syphilitiques, l'hérédé est celui qui mérite le plus notre sympathie et notre attention. Né de parents infectés, porteur d'une tare dont il n'est nullement responsable, il sollicite d'autant plus notre bienveillante attention qu'il est, par lui-même, dépourvu de toutes ressources.

Depuis la guerre, le nombre des hérédé-syphilitiques légitimes et surtout illégitimes a doublé, sans compter les avortés, les prématurés, les mort-nés. Dans une institution comme la Crèche Saint-Vincent-de-Paul, à Québec, le pourcentage est passé de 2.1% - 2.3% en 1938-39 à 5.8% - 5.9% en 1942-43 et à 6.6% en 1944. Aux États-Unis, soixante mille hérédos sont nés l'an dernier. Dans la province de Québec, d'après les statistiques compilées par le Dr Jules Archambault, directeur de la division des maladies vénériennes, le nombre de nos syphilitiques, toute proportion gardée, est presque l'égal de celui de nos voisins. Évidemment, il y a lieu de s'alarmer et ce n'est pas sans raison que les pouvoirs publics manifestent de l'inquiétude.

Il n'est plus temps de demeurer sur la défensive ; il faut faire plus : prendre l'offensive contre cet ennemi mortel. Notre seule arme efficace est le traitement arsenical ; les iodures, le mercure et le bismuth servant plutôt d'adjuvants utiles. N'oublions point que le traitement de l'hérédé est un travail de patience, de persévérance tenace.

C'est Louis Cadet de Paris qui, en 1760, découvrit le premier composé organique arsenical connu sous le nom de « liquide arsenical de Cadet ». Robert Bunsen consacre six longues années (1837-43) de recherches intensives à l'étude de ce composé. Bechamp, en 1860, à la suite des recherches de Berzelius, découvrit le premier composé aromatique : l'anilarsinate de sodium ou atoxyl. En 1907, l'attention de Paul Ehrlich fut attirée sur ce produit et, deux ans plus tard, il annonçait la découverte de l'arsénobenzol (arsphénamine). Plusieurs autres composés arsenicaux devaient par la suite faire leur apparition.

L'arsenic et ses dérivés s'offrent à nous sous différentes formes et s'administrent de différentes façons. Ils se divisent en arsenicaux trivalents et pentavalents. Les premiers, plus toxiques, sont plus actifs s'ils sont donnés par voie intra-veineuse. Parmi ceux qui se donnent

par cette voie, mentionnons le novarsénobenzol et le mapharsen qui s'injectent communément, l'enfant étant bien immobilisé en hyper-extension, dans la veine jugulaire externe ou dans une veine épicroténienne. Le sinus longitudinal supérieur est totalement contre-indiqué quand il s'agit d'injecter un arsenical par voie sanguine. Il faut avouer que, chez le jeune enfant, la voie intra-veineuse est difficile d'accès, assez souvent même inaccessible. Le novarsénobenzol se donne à la dose de 0.015 à 0.02 par kilo de poids soit de 0.10 à 0.15 de la naissance à 3 mois ; de 0.15 à 0.20 de 3 mois à 1 an ; de 0.20 à 0.45 de 1 à 12 ans ; le mapharsen, à raison de 0.01 gr. par 25 à 30 livres de poids ou 0.75 à 1.00 mgm. par kilo. Tous les deux se donnent à raison d'une injection par semaine pendant six semaines, suivie de frictions mercurielles quotidiennes ou d'injections bismuthiques pendant six semaines.

Nous passons sous silence les voies intra-péritonéale et rectale ; la première à cause des accidents possibles, la seconde à cause de son inefficacité thérapeutique reconnue.

D'autres sels arsenicaux s'administrent par voie intra-musculaire dont l'acétylarsan, un arsenical pentavalent, contenant 21.5% d'arsenic fourni en solution aqueuse contenant 23.6% d'acétylarsan, i.e. 0.05 d'arsenic par c.c. Il s'administre par voie intra-musculaire à raison de $\frac{1}{2}$ c.c. (0.025) par vingt livres de poids. Le traitement est assez long. Il consiste en des séries de neuf semaines de traitement suivies de six semaines de repos, — avec reprise du traitement pendant trois à cinq ans. Certains auteurs suppriment la période de repos et traitent sans répit. Les signes d'intoxication tels que : céphalée, hyperpyrexie, vomissement, érythème toxique, ictère, albuminurie, sont rares, surtout chez le jeune enfant. Yampolsky et Powel, qui ont poursuivi des travaux cliniques sur l'efficacité de l'acétylarsan, nous rapportent les conclusions suivantes :

Groupe I. — (Enfants de moins de un an) :

Les lésions cutanées guérissent rapidement après 20 à 30 injections. 36% des Bordet-Wassermann sont négatifs après quelques années de traitement. 40% des lésions osseuses guérissent complètement.

Groupe II. — (Enfants de 1 à 12 ans) :

Les lésions cutanées ne disparaissent point par le traitement. Le Bordet-Wassermann demeure positif, après comme avant le traitement. Les lésions osseuses ne sont nullement améliorées.

Dans le Service du Pr Donat Lapointe, à la Crèche Saint-Vincent-de-Paul de Québec, nous faisons usage, il y a déjà sept ans et plus, d'un autre arsenical : le sulfarsénobenzol ou sulfarsénol du Dr Lehnhoff-Wyld, un trivalent contenant du novarsénobenzol et un sulfite acide de sodium (21% d'arsenic) que nous donnions à raison de .015 par kilo ou .0075 par livre pour une série de dix injections intra-musculaires à raison de deux par semaine.

Nous étions satisfaits de nos résultats lorsqu'un bon jour nous dûmes, pour des raisons un peu particulières à notre personnel, abandonner cette voie d'introduction pour en prendre une autre, plus facile, plus accessible, moins dangereuse. Nous avons choisi un arsenical administré par la voie buccale et déjà accepté avec beaucoup d'enthousiasme par des pédiatres comme Pirquet, Leiner, de Vienne, Finkelstein, Czerny, Meyer, de Berlin, mais par contre peu recommandé par Babinsky, Moll, E. Muller et autres qui avaient tenté l'expérience avec le mercure et les iodures.

Cette voie d'absorption est mieux acceptée du public, surtout des parents. D'ailleurs, en pratique, les injections sont toujours mal acceptées des parents. On n'arrive à peu près jamais à injecter des enfants pendant des semaines, des mois, des années, même si le traitement est gratuit, à moins d'user de la coercition ou de mesures légales. Les parents ne comprennent point l'importance de la mesure, la nécessité du traitement pour eux et pour leurs enfants, le sentiment l'emportant trop souvent sur la raison.

Si le mode d'administration du médicament était idéal du point de vue pratique, il s'agissait de trouver un produit d'une efficacité reconnue. Le mercure, ce médicament des temps reculés sous forme de bichlorure, de lactate neutre, de poudre grise, d'*bydrargyrum cum creta* (12-32 mgrs. t.i.d.), de calomel, et même de lait de chèvre traitée aux frictions mercurielles comme le signale Berton dans sa *Thérapeutique des*

Maladies des Enfants (1843) ; les iodures, sous forme d'iodure de potassium, de teinture d'iode, de sirop de Gibert, furent administrés à des doses variables suivant le poids de l'enfant avec des résultats plutôt décevants. Les essais tentés au moyen de sels solubles de bismuth (lactate), administrés par la bouche, ayant fourni des résultats peu satisfaisants (C. Levaditi et A. Navarro-Martin), il fut décidé de s'adresser aux arsenicaux. Fournier, en 1911, ne fut pas très heureux avec l'arsénobenzol et le novarsénobenzol donnés par la bouche. Le stovarsol, un dérivé arsenical, devait nous causer des surprises.

Ce dernier est un dérivé acétylé de l'acide oxyaminophényl-arsénique (sel de soude) n° 190 de Fourneau ou 594 de la série de Paul Ehrlich dont la formule ressemble à celle de l'arsphénamine.

Ce pentavalent fut le médicament de notre choix. C'est une poudre cristalline blanche, inodore, au goût légèrement acide, peu soluble dans l'eau froide ou bouillante, légèrement soluble dans les alcalis ou les carbonates alcalins. Elle est stable à la température ordinaire, contient de 27.1 à 27.4% d'arsenic tandis que le néosalvarsan en contient 20%, le salvarsan, 32%, la sulfarsphénamine, 22%. Le produit est connu sous les noms de : *stovarsol* en France, *spirocid* en Allemagne, *osarol* en Russie, *acétarson*e aux États-Unis. Le produit se vend en comprimés de .01 ($\frac{1}{60}$ de grain ou 0.027 gm. d'arsenic) — .05 ($\frac{3}{4}$ de grain) — .25 (4 grains ou 0.0683 gm. d'arsenic). Les comprimés, écrasés dans quelques onces d'eau, de jus d'orange, de jus de tomate ou de lait, sont administrés 15 à 30 minutes avant le boire ou le repas. La dilution du comprimé dans un liquide a pour but de prévenir la trop rapide absorption du médicament, car on sait que la décomposition du stovarsol est accélérée en milieu acide et l'arsenic libre plus rapidement absorbé.

En 1921, Fourneau, de l'Institut Pasteur, avec Tréfonel et Navarro-Martin publièrent quelques notes préliminaires et expérimentales sur l'arsenic pentavalent. C'est H. Guillemont qui, en 1924, se servit pour la première fois du stovarsol dans le traitement de la syphilis congénitale chez un enfant de onze mois porteur de condylomes anaux et de fissures aux commissures labiales. Dupérié, Cadenaule et Clarac rapportent, à peu près vers la même date, le traitement d'un hérédo de deux mois, jumeau d'un fœtus macéré. P. Marfan signale, en 1925, le

stovarsol buccal comme une nouveauté dans le traitement de la syphilis congénitale. Un peu plus tard, son emploi se généralisa à l'Allemagne (Oppenheim, Steiner, Scherber, Krombach ... etc.) et, finalement en 1927, les Américains (Gregor et Gastineau) en firent l'essai. Ici, dans la province, il est peu connu et peu employé. Notre expérimentation a pour but d'en faire connaître les avantages nombreux et inconnus et d'en répandre l'emploi.

Au début, les doses étaient très variables. La posologie était des plus confuses. Tuscherer, de Berlin, donnait la même quantité de stovarsol à un nouveau-né qu'à un enfant plus vieux. Von Kiss, Maxwell, Glaser firent de même. Martin donnait deux fois plus que les précédents. Ils eurent inévitablement des accidents. Ils citent, entre autres, le cas d'un enfant qui mourut paralysé après trente-quatre jours de traitement. Ce dernier recevait à peu près trois fois la dose recommandée aujourd'hui. Glaser rapporte deux cas de myélite. Martin cite le cas d'un enfant de trois mois avec une paraplégie flasque ; d'un autre de deux mois et demi avec une paraplégie spasmodique. Ces derniers recevaient six à huit fois la dose actuelle. D'autres accidents beaucoup moins graves sont signalés : coryza, bronchite, céphalée, ictère, œdème, urticaire, douleurs abdominales, albuminurie, poussées de température, diarrhée, leucopénie, éosinophilie, réaction d'Herxheimer (Klaften et Krombach). Pezold signale un cas d'exanthème ; Courtin, une dermatite arsenicale chez un bébé de deux mois.

En 1930, Alois Bratusch et Marrain, après Soldin, Lesser, Tuscherer, eurent l'heureuse idée d'établir une échelle de dosages proportionnels au poids corporel, ce qui était beaucoup plus sensé.

Ils recommandèrent les doses suivantes :

0.005 x nombre de kilos de poids du corps par jour pendant 1 semaine.

0.010 x nombre de kilos de poids du corps par jour pendant 1 semaine.

0.015 x nombre de kilos de poids du corps par jour pendant 1 semaine.

0.020 x nombre de kilos de poids du corps par jour pendant 6 semaines.

Exemple : un enfant de onze livres reçoit une dose totale de 5.25 gms.

Maxwell et Glaser apportèrent quelques modifications à cette règle. Pour notre part, nous avons augmenté les doses et modifié la dernière partie du traitement en traitant neuf semaines au lieu de six semaines ; cette modification du traitement nous a conduits à des résultats que nous croyons supérieurs à tous les précédents. La série a une durée d'environ trois mois. Nous faisons une pause d'un mois et demi pendant laquelle nous pratiquons une série de frictions à l'onguent napolitain ou onguent mercuriel double (50% de Hg) pendant quinze jours. Nous ne pourrions affirmer que les frictions jouent un rôle thérapeutique très efficace.

Après maints calculs et essais cliniques, nous basant toujours sur le poids, nous avons établi des doses amplement supérieures à celles établies par Bratusch et Marrain, doses que nous avons synthétisées dans le tableau ci-dessous, plus simple, plus pratique. C'est ce tableau que nous avons suivi dans notre expérimentation clinique.

(De la naissance à six mois)

- 1 comprimé de .05 par jour pendant 7 jours.
- 2 comprimés de .05 par jour pendant 2¾ mois.
- Dose totale : 8.55 gm. Durée : 3 mois.

(De six à trente mois)

- 1 comprimé de .05 par jour pendant 7 jours.
- 2 comprimés de .05 par jour pendant 7 jours.
- 3 comprimés de .05 par jour pendant 2½ mois.
- Dose totale : 12.45 gm. Durée : 3 mois.

(De trente à quarante-huit mois)

- 1 comprimé de .05 par jour pendant 7 jours.
- 2 comprimés de .05 par jour pendant 7 jours.
- 3 comprimés de .05 par jour pendant 7 jours.
- 4 comprimés de .05 par jour pendant 2¼ mois.
- Dose totale 15.9 gm. Durée : 3 mois

Il y a toutefois une exception à cette règle de conduite. Les prématurés, les débiles, les enfants en état de dénutrition ne doivent recevoir au début du traitement que la moitié de la dose préconisée, c'est-à-dire 0.0025 par kilo par jour pendant une ou deux semaines (Rosenbaum et Kaulkner).

Ces doses sont égales à deux et même trois fois celles recommandées par Bratusch et Marrain. Ces quantités ont l'avantage, à notre grande surprise, de n'être pas toxiques et d'être bien tolérées par le tube digestif de tous les enfants, sauf ceux qui présentent un foie ou des reins pathologiquement atteints ou, encore, une certaine idiosyncrasie à l'arsenic. Nous n'avons rencontré aucun cas d'arseno-résistance. Au premier signe d'intoxication, il faut cesser tout traitement.

Le stovarsol n'a aucun effet cumulatif dans l'organisme. Il s'absorbe rapidement et en quantité notable par la muqueuse digestive comme le prouve l'étude de l'élimination de l'arsenic par l'urine chez l'homme et chez l'animal (M. et Mme Tréfonel).

Notre médicament étant choisi, il s'agissait maintenant de choisir nos sujets. Quelques notions de sérologie nous auront vite fixés.

Chez l'adulte, les réactions sérologiques sont généralement positives dans les formes actives à signes cliniques manifestes et dans la majorité des syphilis latentes. Chez le nouveau-né, il faut cependant noter que la sérologie peut tarder à devenir positive (n° 19) et présenter, durant les premières semaines de vie, des lésions actives avec un sang négatif (nos 5 et 21) ou vice-versa (nos 1, 15 et 27). Les réactions fortement positives sont beaucoup plus rares dans la syphilis congénitale que dans la syphilis acquise. Il faut tenir compte des réactions sanguines positives, même faibles (nos 17 et 23). Enfin, la sérologie demeure tout à fait silencieuse dans un certain nombre de formes frustes de la syphilis congénitale. Le Bordet-Wassermann doit se rechercher de préférence dans le sang et non dans le liquide céphalo-rachidien à moins de soupçon ou de preuve de la présence d'une manifestation nerveuse.

Il faut retenir de tout ceci qu'une réaction négative, surtout à la naissance, ne doit pas faire écarter l'hypothèse d'une syphilis congénitale (nos 5, 19 et 21). A défaut d'une réaction positive au spirochète de

Schaudinn chez l'enfant, les accidents syphilitiques qu'il présente, la sérologie positive du père, surtout celle de la mère, enfin l'ensemble des constatations cliniques, sérologiques et radiologiques, permettront d'établir le diagnostic.

Avant d'aller plus loin, je dois vous dire que nous attachons plus d'importance aux signes cliniques ou radiologiques qu'aux réactions sérologiques, très capricieuses et de peu de valeur à la naissance de l'enfant. Nos recherches nous ont démontré, sans conteste, le peu de valeur de ces réactions dans le premier mois.

Exemple : n° 22, G. G., née le 19 juin 1944.

Mère : Bordet-Wassermann positif, 4 plus ;

Enfant (dans le cordon) : Bordet-Wassermann : extr. alcool : négatif ; ant. cholest. : positif, 3 plus ; Kahn : positif, 2 plus ;

14 jours après : Bordet-Wassermann : négatif (dans le sang).

Un Bordet-Wassermann positif à la naissance dans le cordon indique tout simplement que la mère est syphilitique. D'après J. F. Coppelino, de Philadelphie, le Bordet-Wassermann sanguin n'aurait de signification qu'à un mois, pas avant. Nous sommes d'avis, qu'avant un mois, tout examen sanguin demeure un indice incertain.

Pendant le siècle dernier, plusieurs auteurs se sont posé la question suivante. Doit-on traiter tous les hérédos ou seulement une catégorie bien déterminée de ceux-ci ? Notre expérimentation comprend :

a) des hérédos porteurs d'un Bordet-Wassermann positif dans le cordon. Malgré le peu de valeur de la réaction, nous avons cru bon de les traiter plus ou moins intensivement selon le cas pour des raisons que nous mentionnerons plus loin.

b) des hérédos à Bordet-Wassermann négatif dont la mère est atteinte d'une syphilis confirmée, traitée ou non, ou même dont la mère est négative et le père positif au spirochète de Schaudinn.

c) des hérédos porteurs de signes cliniques ou radiologiques évidents de syphilis avec une sérologie positive ou négative. Ces derniers sont les plus importants à traiter et ce sont ceux-là surtout qui nous ont

permis d'éprouver la valeur thérapeutique de notre médication. (Nos 4, 5, 8, 9, 10, 13, 14, 17, 18, 20 et 21.)

Il est, en syphiligraphie comme en médecine générale, un principe que nous ne devons point perdre de vue. Nous devons penser que c'est beaucoup plus un syphilitique que nous avons à traiter que la syphilis toute seule.

Nous croyons qu'il faut traiter, avec plus ou moins d'intensité selon le cas, tous les hérédos, quels qu'ils soient, même s'il n'existe aucun signe clinique ou radiologique ou même sérologique dans le ou les premiers mois, tout comme s'ils étaient syphilitiques incontestables. Rien ne permet d'affirmer que ces enfants, qui ne présentent aucun stigmate de syphilis, ne présenteront pas tardivement des symptômes d'hérédosyphilis ou, encore, une de ces dystrophies attribuées avec plus ou moins de raison à la syphilis.

Suit un tableau synoptique de quelques-uns de nos hérédos traités par le stovarsol (page 15).

Nous commençons le traitement dès la deuxième ou troisième semaine de la vie afin d'éviter l'apparition de symptômes tardifs de syphilis. Tout le monde admet qu'il est beaucoup plus facile de traiter un hérédos nouveau-né qu'un hérédos de cinq à neuf ans. Certains auteurs européens instituent même le traitement dès la naissance chez tout hérédos, quel qu'il soit. Plus le traitement est précoce, meilleurs sont les résultats. Après trois ou quatre séries du traitement, son efficacité est mise à l'épreuve par un Bordet-Wassermann, dans le sang de préférence. Il y a avantage à poursuivre le traitement arsenical plusieurs mois, un an même après la négativation des réactions sérologiques, après la disparition des signes cliniques ou radiologiques. On sait fort bien qu'il faudra un traitement beaucoup plus long chez l'enfant plus âgé que chez le tout jeune enfant pour négativer un Bordet-Wassermann.

Dans notre expérimentation, nous avons fait usage du « stovarsol » (1). Le tréparsol, dérivé formylé de l'acide phénylarsénique du groupe de l'arsenic pentavalent, devrait, théoriquement, donner d'aussi

(1) Le stovarsol, de Poulenc Frères, nous a été gracieusement fourni par le Ministère de la Santé et du Bien-être social, division des Maladies vénériennes.

QUELQUES HÉRÉDOS TRAITÉS PAR LE STOVARSOL. (Crèche Saint-Vincent-de-Paul.)

N°	NOM	Date de naissance	SANG DE LA MÈRE	CORDON DE L'ENFANT	SIGNES CLINIQUES DE L'ENFANT	Durée du traitement	LIQUIDE CÉPHALO. RACHIDIEN	SANG
1	Cons. H. (dossier 11565)	2/ 8/39	B.-W. : négatif	B.-W. : + + + + + Kahn : + + + + +	Enfant remis à sa mère			
2	B. D. (dossier 12515)	15/ 6/41	B.-W. : + + + + +	B.-W. : + + + + +		3 ans	B.-W. : nég. (22/6/44)	Kline : nég. (13/11/44)
3	H. G. 12692 (dossier)	10/10/41	B.-W. : + + + + +	B.-W. : + + + + +		2½ ans	B.-W. : nég. (22/6/44)	Kline : nég. (13/11/44)
4	W. M. (dossier 13016)	14/ 6/42	B.-W. : + + + + +	Tube cassé dans le transport	A 8 mois : ostéite syph. du maxillaire supérieur	12 mois	B.-W. : nég. (8/7/43)	Kline : nég. (3/ 7/44) Kline : nég. (10/11/44)
5	A. M. (dossier 13076)	27/ 7/42	B.-W. : + + + + +	B.-W. : négatif	Coryza séro-infectieux Rate palpable	22 mois	B.-W. : nég. (22/6/44)	Kline : nég. (10/11/44)
6	H. G. 12794 (dossier)	15/ 1/42	B.-W. : + + + + + Kahn : -	B.-W. : + + + + +		18 mois	B.-W. : nég. (23/6/44)	Kline : nég. (13/11/44)
7	H. G. (dossier 12984)	7/ 5/42	B.-W. : + + + + +	B.-W. : + + + + +		18 mois	B.-W. : nég. (22/6/44)	Kline : nég. (13/11/44)
8	A. M. (dossier 13072)	25/ 7/42	B.-W. : positif	B.-W. : + + + + +	Rate palpable le 9/12/42	15 mois	B.-W. : nég. (22/6/44)	Kline : nég. (10/11/44)
9	C. N. (dossier 13158)	8/10/42	B.-W. : + + + + +	B.-W. : + + + + +	Rate palpable	18 mois	B.-W. : nég. (22/6/44)	Kline : nég. (10/11/44)

NOTE.—Tous les examens sérologiques effectués pour fins expérimentales sont dus à la bienveillance des autorités du laboratoire sérologique (Montréal) du Ministère de la Santé et du Bien-être social que nous nous efforçons de remercier pour leur généreuse coopération.

N°	NOM	Date de naissance	SANG DE LA MÈRE	CORDON DE L'ENFANT	SIGNES CLINIQUES DE L'ENFANT	Durée du traitement	LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN	SANG
10	G. R. (dossier 13329)	15/ 1/43	B.-W. : +++++ Kahn : +++++	B.-W. : +++++	Rate palpable	12 mois	B.-W. : nég. (22/6/44)	Kline : nég. (10/11/44)
11	J. R. (dossier 10384)	5/ 2/43	B.-W. : positif Traitement interrompu			16 mois	B.-W. : nég. (22/6/44)	Kline : nég. (10/11/44)
12	J. R. (dossier 13378)	3/ 2/43	B.-W. : +++++	B.-W. : +++++	Intolérance	12 mois	B.-W. : nég. (22/6/44)	Kline : nég. (10/11/44)
13	J. R. (dossier 13399)	9/ 2/43	B.-W. : +++++ Kahn : ++	?	Rate palpable Dacrylite syphilitique Intolérance	12 mois	B.-W. : nég. (22/6/44)	B.-W. : +++++ (10/11/44) Kahn : +++++
14	V. V. (dossier 13667)	22/ 5/43	B.-W. : +++++ Kahn : +++++	B.-W. : +++++ Kahn : -	Plaques leucoplasiques sur le palais mou	12 mois	B.-W. : nég. (23/6/44)	Kline : nég. (10/11/44)
15	Z. V. (dossier 13680)	26/ 5/43	B.-W. : +++++ Kahn : +++++	B.-W. : +++++ Kahn : +++++		9 mois	B.-W. : nég. (23/3/44)	B.-W. : nég. (23/ 6/44) Kline : nég. (8/11/44)
16	H. A. (dossier 13968)	9/10/43	B.-W. : +++++	B.-W. : +++++ Kahn : -		8 mois	B.-W. : nég. (23/6/44)	Kline : nég. (8/11/44)
17	H. A. (dossier 13969)	12/10/43	B.-W. : +++++	B.-W. : +++++ Kahn : +	Plaques leucoplasiques de la voûte palatine	8 mois	B.-W. : nég. (23/6/44)	Kline : nég. (8/11/44)
18	J. B. (dossier 14029)	18/11/43	B.-W. : +++++ Kahn : +++++	B.-W. : +++++ Kahn : +++++	Rate palpable	4 mois	B.-W. : nég. (31/3/44)	B.-W. : nég. (26/ 6/44)

19	A. E. (dossier 14409)	22/ 4/44	B.-W. : + + + + + B.-W. : + + + + + Kahn : + + + + +	B.-W. : négatif		3 mois	B.-W. : nég. (12/5/44) B.-W. : nég. (21/6/44) B.-W. : nég. (14/9/44) Décédé de broncho-pneumonie le 26/9/44	B.-W. : + + + + + (1/9/44) Kahn : + + + + +
20	A. F. (dossier 14434)	27/ 4/44	B.-W. : + + + + + Kahn : + + + + +	B.-W. : n'a pu être fait.	Leucoplasie de la voûte palatine	1 mois	B.-W. : nég. / 22/6/44 Kahn : nég. monaire le 22/7/44	B.-W. : nég. / 22/6/44 Kahn : nég.
21	A. F. (dossier 14437)	28/ 4/44	B.-W. : + + + + +	B.-W. : négatif	Leucoplasie de la voûte palatine	1 1/2 mois	B.-W. : nég. (21/6/44)	Kline : nég. (8/11/44)
22	G. G. (dossier 14601)	19/ 6/44	B.-W. : + + + + +	B.-W. : - - - Kahn : + + +	Syphilitides ?		B.-W. : nég. } 3/7/44 Kahn : nég.	B.-W. : nég. } 3/7/44 Kahn : nég.
23	G. G. (dossier 14607)	22/ 6/44	B.-W. : + + + + +	B.-W. : (douteux) +			Kline : nég. le 13/9/44	Kline : nég. le 13/9/44
24	L. G. (dossier 14652)	9/ 7/44	B.-W. : + + + + + Kahn : + + + + +				B.-W. : + + + + + (29/9/44) Kahn : + + + + + Décédée de septico-pyohémie le 22/10/44	B.-W. : + + + + + (29/9/44) Kahn : + + + + + Kahn : +
25	O. L. (dossier 14306)	30/10/44	B.-W. : + + + + + Kahn : + + + + +	Réaction anormale	Leucoplasie de la voûte palatine ?		à 1 mois (2/11/44) B.-W. : - Kahn : +	B.-W. : - (6/10/44) Kahn : - Kline : nég. (8/11/44)
26	M.-P. J. (dossier 14762)	8/ 9/44	B.-W. : positif			2 mois	B.-W. : + + + + + (6/10/44) Kline : nég. (8/11/44)	B.-W. : + + + + + (6/10/44) Kline : nég. (8/11/44)
27	L. H. (dossier 14747)	29/8/44	B.-W. : + + + + + Kahn : + + + + +	B.-W. : + + + + + Kahn : + + + + +		2 mois	B.-W. : - (6/10/44) Kahn : - Kline : nég. (8/11/44)	B.-W. : - (6/10/44) Kahn : - Kline : nég. (8/11/44)

bons résultats. A la précocité doit s'ajouter l'intensité du traitement en fonction du degré de contamination. Nous instituons le traitement après avoir fait subir à l'enfant un examen général complet. Il y aurait évidemment désavantage à administrer de l'arsenic au bébé présentant une déficience hépatique, un trouble du fonctionnement rénal ou des lésions du fond de l'œil, du diabète, de l'hémophilie, un syndrome hémorragipare, une lésion cardiaque, etc.

Ce traitement doit être sous surveillance médicale. A la moindre alerte d'intoxication : fièvre, céphalée, coryza, vomissement, diarrhée, rash, érythrodermie, ictère, paralysie, il faut discontinuer le traitement. Les parents eux-mêmes doivent être avertis de ces accidents possibles.

Quelques-uns de nos patients ont présenté de la diarrhée, des vomissements. Immédiatement nous cessâmes le traitement et tous, après un temps plus ou moins long, sont devenus tolérants à l'arsenic par une désensibilisation lente sans aucune récurrence ultérieure. Il faut bien remarquer, cependant, que le danger n'est pas tant dans l'intoxication médicamenteuse que dans l'insuffisance du traitement.

Cette thérapeutique par le stovarsol a l'avantage d'être en même temps un excellent tonifiant, spécialement pour l'enfant.

Tous ceux qui ont déjà traité des jeunes syphilitiques savent combien il est difficile de négativer un Bordet-Wassermann chez un nourrisson de quelques mois. H. Rosenbaum et H. Faulkner ont négativé par le stovarsol buccal à la clinique syphilitique du *Children's Memorial Hospital*, de Chicago, un total de 232 hérédos. Goltman affirme les négativer après deux séries de traitement par le stovarsol. Pour notre part, nous traitons, depuis 1939, à la Crèche Saint-Vincent-de-Paul, tous nos hérédos par le stovarsol buccal. Nous en avons traité jusqu'à maintenant plus de cent et tous nos Bordet-Wassermann se sont négativés. Pas un enfant ne nous a quittés avec une sérologie positive. Les signes cliniques sont disparus après un à trois ans de traitement sauf pour la kératite interstitielle dont nous n'avons eu aucun cas. Sur un nombre plus considérable, il faudrait cependant s'attendre à quelques échecs. Davidson et Birt affirment que le Bordet-Wassermann se négative trois fois plus vite avec le stovarsol qu'avec les autres arsenicaux pentavalents ou le bismuth.

Je crois que le dosage, la régularité et la durée du traitement y sont pour beaucoup. La régularité avait beaucoup à souffrir dans le traitement par les injections chez ces pauvres enfants que les parents devaient contraindre à la piqûre sans cesse répétée et appréhendée. Le fait de donner gratuitement la quantité de stovarsol nécessaire pour deux ou quatre semaines seulement obligerait les parents à se présenter régulièrement au dispensaire avec l'enfant d'où contact facile et fréquent entre le médecin et son patient. Sur une fiche appropriée peuvent être inscrits les dates, les doses, et tout ce qui a rapport à l'infection. En un coup d'œil, nous avons un rapide aperçu de l'évolution de la maladie et du traitement.

Ce mode de traitement, tant prophylactique que curatif, est très efficace chez l'enfant, et il se compare avantageusement avec les autres modes. D'ailleurs, les travaux expérimentaux de Fourneau, de C. Levaditi et A. Navarro Martin, de L. Fournier avaient confirmé ces données chez le lapin en 1921. Marcel Pinard a fait erreur en affirmant catégoriquement que les arsenicaux pentavalents n'étaient pas à conseiller chez l'hérédo-syphilitique. Cette thérapeutique a l'avantage de ne pas bouleverser le psychisme du malade en supprimant cet élément de crainte qu'est la piqûre pour l'enfant. C'est un facteur qui n'est pas négligeable. Ce traitement a le seul désavantage d'être assez long mais, par contre, il est mieux accepté des parents. Et d'ailleurs, il vaut mieux traiter un enfant moins intensivement mais plus longtemps que très intensivement et pas assez longtemps. La coopération des parents constitue, il va sans dire, l'un des principaux facteurs de la réussite du traitement.

Même au point de vue scientifique, il n'y a que les arsenicaux trivalents donnés par voie intra-veineuse qui lui sont supérieurs. Et encore sont-ils beaucoup plus toxiques !

La pénicilline, ce médicament nouveau-né aux effets miraculeux, serait-elle supérieure au novarsénobenzol, au mapharsen, au stovarsol ? Le médicament est encore au stade expérimental chez l'hérédo. Les docteurs J. W. Lentz, Norman R. Ingraham, Herman Beerman, John H. Stokes, de Philadelphie, viennent de publier un intéressant travail sur le sujet (39). Leurs résultats sont très encourageants. Pour notre

part, nous devons abandonner tout espoir, du moins pour l'heure actuelle, car ici encore, l'élément piqure intervient. Le stovarsol garde donc notre préférence jusqu'au jour où quelques injections seulement de pénicilline blanchiront à tout jamais l'hérédo.

Le stovarsol est, de beaucoup, préférable à l'acétylarsan. Il amène la disparition des lésions cutanées, du gonflement articulaire, des douleurs aux extrémités, de la micro-poly-adénie et procure une amélioration de l'état général, de l'appétit, de l'activité. Le taux de l'hémoglobine, chez le jeune enfant, s'élève et la kératite interstitielle, au dire de Yampolsky et Powel, s'améliore aussi bien qu'avec n'importe quel autre médicament. Le Bordet-Wassermann se négative dans la majorité des cas malgré l'opinion contraire de Sezary et Pomaret. Seules, les lésions osseuses guérissent lentement. Les travaux de Kolmer et Rule ont démontré que le stovarsol par voie buccale possède un pouvoir plus spirochéticide que l'acétylarsan par voie intra-musculaire.

Outre sa non-toxicité, sa facile absorption par l'organisme, sa teneur élevée en arsenic, son efficacité suprenante, son coût peu élevé, sa valeur tonifiante physique et mentale, sa facilité d'administration, le stovarsol est, après les trivalents intra-veineux, le médicament de choix du jeune hérédo et même, j'oserais dire, de tous les cas où une médication eutrophiq ue et reconstituante s'impose.

Euclide DÉCHÈNE.

BIBLIOGRAPHIE (1)

1. CREGOR, F. W., et GASTINEAU, F. M. Stovarsol in the treatment of syphilis, *Archives of Dermatology and Syphilology*, **16** : 43, (janvier) 1927.
2. TUSCHERER, J. Zur Behandlung der Lues congenita mit Spirocid, *Monatsch. f. Kinderb.*, **45** : 63, 1929.
3. BRATUSCH-MARRAIN, A. Wert u. Durchführung der Spirocid-behandlung der Syphilis in Kindesalter, *Arch. f. Kinderb.*, **92** : 26, 1930.

(1) Nous exprimons nos remerciements aux Laboratoires Poulenc Frères du Canada, pour l'abondante bibliographie qu'ils ont bien voulu nous procurer.

4. METTEL, Howard B. The use of stovarsol in the treatment of syphilitic periostitis in children, *Archives of Pediatrics*, p. 761, (décembre) 1931.
5. ROSENBAUM, H. A. Stovarsol in the treatment of syphilis in infants and in children, *Amer. Journ. of Dis. of Children*, **44** : 25, (juillet) 1932,
6. ABT, A. F., et TRAISMAN, A. S. Stovarsol in peroral treatment of congenital syphilis, *Journal of Pediatrics*, **1** : 172, 1932,.
7. MAXWELL, C. H., et GLASER, Jerome. Treatment of congenital syphilis with acetarsone (Stovarsol) given by mouth, *Amer. Journ. of Dis. of Children*, p. 1461, (juin) 1932.
8. TRAISMAN, A. S. Treatment of congenital syphilis with acetarsone (Stovarsol) by mouth, *Amer. Journ. of Dis. of Children*, **46** : 1027, (novembre) 1933.
9. ROSENBAUM, H. A. A survey of one hundred cases of congenital syphilis treated with stovarsol (Acetarsone), *Journal of Pediatrics*, **3** : 434, (septembre) 1933.
10. Les établissements POULENC Frères. — Le stovarsol. Action préventive et curative de ce composé dans la syphilis et le pian. Action curative spécifique dans la dysenterie amibienne.
11. RAMBAR, A. C. Syphilis and prematurity, *Journal of Pediatrics*, **3** : 841, (décembre) 1933.
12. FRIEDMAN, C. F. Acetarsone in the treatment of osseous lesions of early congenital syphilis, *Amer. Journ. of Dis. of Children*, **48** : 548, 1934
13. YAMPOLSKY, J., CATHCART, D. F., et SMITH, I. Acetarsone (Stovarsol) in the treatment of syphilis in negro children, *Amer. Journ. of Dis. of Children*, **48** : 81, 1934.
14. MITCHELL, H. S. Stovarsol (Acetarsone) in the treatment of congenital syphilis, *C. M. A. J.*, 377, (octobre) 1935.
15. GAUMOND, E. La syphilis au Canada français (hier et aujourd'hui), *Laval méd.*, **7** : 25, (janvier) 1942.
16. DAVIDSON, A. M., et BIRT, A. R. The treatment of congenital syphilis with Stovarsol, *C. M. A. J.*, **34** : 33, 1936.

17. TRAISMAN, Alfred S. The use of antisypilis remedies (Acetarzone), *J. A. M. A.*, **108** : 825, (6 mars) 1937.
18. COPPOLINO, John F. The treatment of congenital syphilis, *Medical Times*, (janvier) 1937.
19. ROSAHN, P. D., et KEMP, J. E. The oral administration of stovarsol in the treatment of experimental syphilis of the Rabbit, *American Journal of Syphilis, Gonorrhea and Venereal Diseases*, p. 180, (mars) 1937.
20. WHIPPLE, Dorothy V., et DUNHAM, E. C. Congenital syphilis ; Part II : Prevention and treatment, *Journal of Pediatrics*, p. 101, (juillet) 1938.
21. PILLSBURY, D. M., et PERLMAN, H. H. Acetarzone therapy, in 187 cases of congenital syphilis with observations on group of eighty-seven patients receiving no treatment, *Archives of Dermatology and Syphilology*, **39** : 969, (juin) 1939.
22. LYON, R. A., et SEYMOUR, M. Congenital syphilis : I. — Routine treatment with acetarsone of infants whose mothers were inadequately treated during pregnancy, *Journal of Pediatrics*, **15** : 13 (juillet) 1939.
23. LYON, R. A., et O'NEIL, F. C. *Id.* : II. — Comparison of treatment with acetarsone and other arsenicals, *Journal of Pediatrics*, **15** : 19, (juillet) 1939.
24. ÉDITORIAL. Why acetarsone for syphilis? *J. A. M. A.*, **113** : 1969, (25 novembre), 1939.
25. LAPOINTE, Donat. Les ostéopathies syphilitiques en clinique infantile, *Laval méd.*, **4** : 309, (octobre) 1939.
26. GOLTMAN, David W. Public health aspects of the treatment of congenital syphilis in a southern city, *Southern Medical Journal*, **33** : 687, (juillet) 1940.
27. ROSENBAUM, H. A., et FAULKNER, H. L. Acetarzone (Stovarsol) treatment of syphilis in infants and children, *Journal of Pediatrics*, **18** : 750, (juin) 1941.
28. LANGLOIS, Marcel. Quelques aspects de la syphilis infantile, *Laval méd.*, **6** : 431, (novembre) 1941.

29. GRIFFITH et MITCHELL. Textbook of pediatrics, p. 358, 3^e édition (1942).
30. YAMPOLSKY, J., et POWEL, C. The use of acetylarsan in the treatment of congenital syphilis in children, *Journal of Pediatrics*, **23** : 303, (septembre) 1943.
31. NABARRO, David. Unrecognised congenital syphilis, *Lancet*, p. 291, (6 mars) 1943.
32. Encyclopédie médico-chirurgicale : Pédiatrie, vol. II, 4120-1.
33. Drs E. C. AVIRAGNET et J. PEIGNAUX. Soins à donner aux enfants, tome II, page 206.
34. Dr NOBÉCOURT. Précis de médecine des Enfants.
35. *Annales médico-chirurgicales de l'Hôpital Sainte-Justine*, **4** : 55, (mai) 1944.
36. SWEDIAUR, F. Practical observations of venereal complaints, Edinburgh, 1787.
37. GAUMOND, Émile, et MORISSET, Jean. Deux cas d'hérédo-syphilis, *Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux universitaires de Québec*, p. 374, 1935-1936.
38. GAUMOND, Émile. Syphilis congénitale, *Trentième congrès annuel de l'Association canadienne de Santé publique*, p. 510, Québec, 1941.
39. LENTZ, J. W., INGRAHAM, N. R., BEERMAN, H., et STOKES, J. H. Penicillin in the prevention and treatment of congenital syphilis, *J. A. M. A.*, **126** : 408, (octobre 14) 1944.
40. MOORE, J. E. The modern treatment of syphilis (2^e édition).
41. GAUMOND, Émile. La syphilis à Québec, en 1942, *Laval méd.*, **8** : (juin) 461, 1943.

ANALYSES

Monroe J. ROMANSKY et George E. RITTMAN. **A Method of Prolonging the Action of Penicillin.** (Un procédé prolongeant l'action de la pénicilline). *Science*, **100** : 196, 1944.

Le traitement par la pénicilline présente encore un certain nombre de difficultés techniques. Le choix de la dose optima, la durée du traitement et ses inconvénients, tant pour le malade que pour le personnel médical, sont encore discutés.

Les auteurs préconisent un mode d'administration qui ralentit l'absorption du médicament, prolonge sa présence dans le sang à une concentration efficace et comporte le minimum d'inconvénients pour le malade. Ils ont préparé des mélanges de cire d'abeille dans l'huile d'arachides à des concentrations variant de 0 gr. 75 à 6 gr.%. En versant dans deux à trois centimètres cubes de ce mélange le contenu d'une ampoule de pénicilline, ils obtinrent une suspension fine et homogène de pénicilline. Cette solution se montra très stable, la pénicilline ne perdant rien de son efficacité après avoir été gardée au froid ou à une température de 37°C. pendant 30 à 62 jours.

Au point de vue de sa persistance dans le sang, cette pénicilline conserva un taux convenable pendant 6 à 12 heures (en solution saline, ce taux n'est démontrable que pendant 2 heures).

A des malades, on fit une injection intra-musculaire contenant 41,500 à 66,000 unités Oxford de pénicilline en solution dans 2 à 2.4 c.c. du mélange cire d'abeille-huile d'arachides. Le taux de la pénicilline s'est maintenu dans le sang pendant 6 à 7 heures, l'absorption se faisant plus lentement. On retrouva de la pénicilline dans l'urine pendant 20 à 32 heures, ce qui indiquait que la pénicilline restait dans la circulation générale pendant tout ce temps, même si aucune réaction de laboratoire ne l'y pouvait déceler.

On ne nota aucune douleur ou gêne au point de l'injection, ni aucune réaction allergique.

11 sur 12 malades atteints d'urétrite gonococcique ont été guéris après une seule injection de pénicilline en solution dans le mélange cire d'abeille-huile d'arachides.

Henri MARCOUX.

Wing Commander R. F. FARQUHARSON. **Principles of penicillin therapy.** (Les principes du traitement par la pénicilline.) *Canad. M. A. J.*, 53 : 199, (sept.) 1945.

SOMMAIRE

La pénicilline est le plus puissant bactéricide actuel. Son usage est limité au traitement des infections causées par les organismes pénicillino-sensibles et ses effets les plus frappants surviennent dans le traitement des lésions aiguës. Pour être efficace, la pénicilline doit être mise au contact des micro-organismes dans les tissus avant que les lésions ne soient trop avancées. Une concentration bactériostatique suffisante doit être maintenue au siège d'infection jusqu'à ce que son travail soit accompli.

Les plus grands dangers de cette thérapeutique sont :

1° qu'on lui accorde trop de confiance, au détriment même d'un diagnostic précis et à la place d'autres traitements médicaux ou chirurgicaux bien indiqués ;

2° et que, si on ne les manie pas avec soin, les préparations de la pénicilline peuvent être contaminées par des organismes pénicillino-résistants et l'infection peut être propagée par leur administration.

Les résultats de cette thérapeutique sont excellents dans les lésions aiguës, causées par le streptocoque hémolytique, le pneumocoque, le staphylocoque, le méningocoque, le gonocoque, les spirochètes et d'autres organismes pénicillino-sensibles. Dans les lésions sub-aiguës et chroniques, un traitement de plus longue durée, et quelquefois à doses plus considérables, a produit de bons résultats, chaque fois qu'il a été possible de mettre la pénicilline au contact des micro-organismes.

Pierre JOBIN.

C. LEVADITI. **Mode d'action de la pénicilline.** *Presse méd.*, 53 : 69, (10 février) 1945.

Les principes antibiotiques connus aujourd'hui jouissent soit d'une activité bactéricide, soit d'une action bactériostatique.

Les substances bactéricides exercent sur les microbes un « effet mortel » parce qu'elles sont capables de briser la membrane des microbes et de transformer certaines diastases protéidiques.

L'agent bactériostatique n'empêche pas un microbe de « vivre et de respirer », mais il lui enlève les moyens de se reproduire en rendant le microbe absolument incapable d'élaborer les protéides essentiels à sa croissance et à sa division. Tel est le mécanisme bien établi des sulfamidés.

Pour la pénicilline, la discussion est encore ouverte ; certains auteurs tenant que la pénicilline est bactéricide ; d'autres affirmant son activité bactériostatique.

M. Levaditi, pour se former une opinion sur l'action véritable de la pénicilline, examine avec soin « ce qui se passe lorsqu'on met en présence pénicilline et staphylocoques dans des conditions où l'effet antibiotique se manifeste ». Il convient d'analyser les faits suivants :

1° Les microbes n'absorbent, ni ne détruisent la pénicilline : elle semble donc agir comme une diastase ;

2° L'action de la pénicilline ne porte que sur des germes en voie de division. Elle n'attaque que les microbes qui ont commencé à se segmenter en les lysant. Certains microbes peuvent échapper à la destruction et continuent de vivre sans pouvoir se reproduire. Ce sont les germes persistants de Bigger. Ces micro-organismes que la pénicilline laisse végéter s'hypertrophient mais ne deviennent pas pénicillo-résistants.

Les germes persistants peuvent, lorsque le milieu ne contient pas de pénicilline, récupérer leur pouvoir de multiplication.

En conclusion pratique, l'auteur appuie la suggestion de Bigger conseillant « des cures pénicilliques intermittentes » qui donneront au microbes persistants la chance de se multiplier dans l'intervalle des cures et permettront ensuite à la pénicilline d'attaquer ces bactéries devenues vulnérables.

Henri MARCOUX.

Maxwell FINLAND, Manson MEADS et Edwin M. ORY, avec l'aide technique de Clara WILCOX (Boston). **Oral penicillin.** (La pénicilline par voie buccale.) *J. A. M. A.*, 129 : 315, (29 sept.) 1945.

Diverses recherches ont montré que la plus grande partie de la pénicilline administrée par la voie buccale est détruite par l'acide chlorhydrique du suc gastrique. Les traces de pénicilline retrouvées dans l'urine, la démonstration de l'activité du sérum sanguin indiquent cependant qu'il existe un certain degré d'absorption. Des études plus récentes ont révélé que de fortes doses (100,000 unités) de pénicilline administrées à des sujets en état de jeûne, étaient suivies d'une excrétion urinaire aussi importante que celle qui survient à la suite de l'administration par voie parentérale de doses habituelles de pénicilline. Dans l'étude présente les auteurs rapportent les résultats qu'ils ont obtenus de l'administration par voie orale de la pénicilline. Diverses préparations de pénicilline ont été employées : capsules de 15,000 unités de pénicilline au calcium mélangée au shellac, à la cire d'abeille et à l'huile de coton ; capsules de 25,000 unités de pénicilline au calcium dans de l'huile de maïs ; capsules de 30,000 unités de pénicilline au calcium associés à une substance tampon ; pénicilline au sodium et hydroxyde d'alumine mélangés dans la proportion de trois parties d'hydroxyde d'alumine pour 2 parties de la solution saline de pénicilline, la préparation contenant 5,000 unités par c.c.

Les expériences ont été conduites chez des sujets sains et chez des malades. Chez les sujets normaux une dose de pénicilline de 90,000 unités a amené l'apparition d'un taux de pénicilline sanguin plus élevé que celui obtenu par l'administration de 15,000 à 20,000 unités par voie intra-musculaire. Le mélange de pénicilline et d'hydroxyde d'alumine s'est montré le plus efficace ; le taux sanguin a été plus élevé et s'est maintenu plus longtemps à un niveau supérieur qu'avec les autres préparations mises à l'étude. Les mêmes doses administrées aux mêmes sujets une demi-heure après les repas ont donné des taux sanguins des plus variables avec les différents sujets et les préparations employées, les plus grandes variations sont apparues à la suite de l'administration de la solution saline de pénicilline. Chez les sujets souffrant d'anémie pernicieuse avec anachlorhydrie les mêmes doses de pénicilline ont donné des taux sanguins de pénicilline plus élevés et plus prolongés, la pénicilline pouvant être décelée dans le sérum pendant 4 à 6 heures, comparativement à 2 à 4 heures chez les sujets normaux. Encore ici le taux de la pénicilline dans le sang était plus élevé et se maintenait plus longtemps à un niveau convenable lorsque la pénicilline était administrée avant un repas. Chez ces malades les taux les plus élevés ont été obtenus par l'emploi de la solution saline habituelle de pénicilline.

Dans le but de maintenir un taux de pénicilline sanguin uniforme pendant tout le cours du traitement, le mode d'administration suivant a été adopté : une forte dose de pénicilline (90,000 à 100,000 unités) est administrée immédiatement avant le déjeuner, la première dose d'entretien est donnée une heure après, les doses subséquentes sont administrées toutes les deux heures pour quatre doses supplémentaires. Cette méthode semble avoir donné des résultats comparables à ceux obtenus par l'administration intermittente de la pénicilline par voie intra-musculaire. Soixante-et-un malade porteurs d'une gonorrhée aiguë ont été traités suivant cette méthode. Dans la majorité des cas la guérison a été obtenue avec une dose totale de 450,000 unités. Certains cas qui ont résisté à ce mode de traitement ont guéri rapidement avec une dose de 100,000 unités administrée par voie intra-musculaire. Sept malades souffrant de pneumonie de gravité moyenne ont été soumis au traitement. Dans 5 cas, la dose initiale fut de 300,000 unités, dans 2 cas elle fut de 150,000 unités ; les doses d'entretien furent de 90,000 à 100,000 unités, toutes les deux heures jusqu'à ce que la température fût revenue à la normale depuis 48 heures. Les résultats obtenus chez ces malades sont comparables à ceux que donnent les sulfamidés ou la pénicilline administrée à la dose de 15,000 à 20,000 unités toutes les trois heures. Chez tous ces malades on note une amélioration clinique rapide, la température revient à la normale en 12 à 36 heures.

De leurs recherches les auteurs tirent les conclusions suivantes : une dose de 90,000 unités de pénicilline administrée par voie buccale, une demi-heure avant le déjeuner, donne des résultats identiques à ceux obtenus par l'administration de 15,000 à 20,000 unités par voie intra-musculaire ; les résultats sont des plus variables lorsque la pénicilline est administrée après un repas ; l'absorption de la pénicilline est plus rapide et plus prolongée chez les sujets présentant de l'anachlorhydrie

que chez les sujets normaux ; les diverses préparations de pénicilline ont donné sensiblement les mêmes résultats lorsqu'elles ont été employées dans les mêmes conditions ; il est possible de maintenir un taux sanguin de pénicilline convenable avec des doses de 90,000 à 100,000 unités administrées toutes les deux heures.

Les résultats obtenus dans le traitement de quelques malades souffrant de gonorrhée aiguë et de pneumonie tendent à démontrer que le traitement buccal à la pénicilline est doué d'une réelle efficacité et qu'il peut être institué avec succès dans d'autres infections ne nécessitant que des doses moyennes de pénicilline administrée par voie parentérale. Il reste encore de bonne pratique d'administrer la pénicilline par voie parentérale au début du traitement des infections sévères et dans les cas où l'expérience a démontré que la pénicilline doit être administrée à fortes doses pendant tout le cours du traitement.

Honoré NADEAU.

Richard A. KOCH, John S. HAINES et William Y. HOLLINGSWORTH. **Evaluation of penicillin in gonorrhea treatment and control.** (La valeur de la pénicilline dans le traitement et la guérison de la gonorrhée.) *J. A. M. A.*, 129 : 491, (13 oct.) 1945.

Les auteurs s'étonnent du résultat obtenu par certains médecins dans le traitement de la gonorrhée par la pénicilline, résultats qui sont de 95 à 100 p. cent de guérison. Leurs résultats à eux sont inférieurs à ces chiffres malgré que le traitement ait été fait régulièrement et bien suivi.

Ils ont donné la pénicilline à 485 patients, hommes et femmes, souffrant de gonorrhée. Chaque malade a eu une dose totale identique, soit 200,000 unités, à raison de 80,000 unités pour la première injection et de 40,000 unités pour les trois injections subséquentes faites à trois heures d'intervalle. 86 p. cent des malades furent considérés guéris après des examens répétés (3) faits à une semaine d'intervalle.

Les auteurs insistent sur le minimum d'examens que nécessitent ces malades avant que l'on puisse les déclarer guéris.

Aucun cas ne s'est montré résistant à la pénicilline. Certains malades ont dû recevoir plusieurs injections supplémentaires, n'ayant pas guéri à la première cure ; et pour quelques-uns les sulfamidés et la pyrothérapie furent adjoints à la pénicilline.

Ils terminent en disant que la profession médicale doit savoir que la thérapeutique par la pénicilline a des limites d'application et émettent l'idée qu'il est possible que la pénicilline crée des porteurs de germes.

Émile GAUMOND.

N. D. FABRICANT. Sulfa drugs, penicillin and common cold.

(Les sulfamidés, la pénicilline et le rhume banal.) *Eye, Ear, Nose & Throat Monthly*, (sept.) 1945.

Malgré les bienfaits qu'ont apportés les sulfamidés dans les maladies telles que la pneumonie, l'otite moyenne ou la mastoïdite, l'érysipèle, la gonorrhée et la septicémie à streptocoque, bien des médecins avertis mettent en garde contre l'emploi intempestif de ces médicaments qui peuvent faire autant de mal que de bien. En effet, si les doses sont inadéquates, ou s'ils sont employés à propos de tout ou de rien, ces médicaments sont dangereux. Dans une petite ville des États-Unis, dix-neuf personnes, dans l'espace de six mois, sont mortes d'empoisonnement par les sulfamidés.

L'usage des sulfamidés comme médicament de routine, dans le rhume, la grippe, n'a pas du tout fait ses preuves. De plus, il sensibilise le malade et l'empêche d'en tirer bénéfice au moment opportun. Cependant, lorsqu'un individu fait ordinairement, à la suite de rhume ou grippe, des complications, telles que pneumonie, otite, il est conseillé de donner des sulfamidés à titre préventif.

Nous pouvons dire la même chose de la pénicilline, quoique son emploi soit moins dangereux.

La pénicilline ne semble pas être un traitement adéquat pour le simple rhume. Quoi qu'on en pense dans le grand public, qui se fait leurrer par les annonces des journaux vantant le bon effet des gouttes nasales, des dragées à la pénicilline, des pâtes à dent et de gargarismes à la pénicilline, ce médicament merveilleux doit être employé à bon escient. L'emploi de petites doses, de doses insuffisantes, donne une fausse sécurité, prétend le Dr Fleming, car le patient se sensibilise à la pénicilline et n'en tirera aucun bénéfice au moment opportun.

Jean LACERTE.

Manson MEADS, M. Eugène FLIPSE, jr, D. MILDRED, W.

BARNES et Maxwell FINLAND. Penicillin treatment of scarlet fever. (Le traitement de la scarlatine par la pénicilline.) *J. A. M. A.*, **129** : 785, (17 nov.) 1945.

Les auteurs étudient l'action de la pénicilline sur la flore microbienne du pharynx et des fosses nasales chez les malades atteints de scarlatine. Les malades observés, au nombre de 36, sont divisés en quatre groupes de neuf sujets.

Les malades du premier groupe sont soumis au traitement ordinaire de la scarlatine, ils ne reçoivent ni sulfamidés, ni pénicilline. Les malades du deuxième groupe reçoivent 10,000 unités de pénicilline par voie intra-musculaire toutes les trois heures. Aux malades du troisième groupe on administre la sulfadiazine à la dose de 0.06 par livre et par jour, la dose totale étant divisée en six doses égales, en plus de la dose

initiale qui est des deux tiers de la dose journalière totale. Les malades du quatrième groupe sont traités par des vaporisations pharyngées et nasales à l'aide d'une solution isotonique de pénicilline à 1,000 unités par c.c.

Chez tous ces malades soumis aux divers traitements, la culture des mucosités pharyngées et nasales est positive pour le streptocoque hémolytique, soit le jour de l'entrée du malade à l'hôpital, soit dans les jours qui suivent. Chez les malades soumis au traitement habituel de la scarlatine, la culture des sécrétions nasales et pharyngées demeure positive au streptocoque hémolytique pendant tout le cours de la maladie, sauf dans quatre cas où la culture est devenue négative en 15 à 29 jours. Chez les malades traités à la pénicilline par voie intra-musculaire, la culture devient négative en 24 à 48 heures. Les malades du troisième groupe traités à la sulfadiazine restent porteurs de streptocoques hémolytiques, mais ceux-ci apparaissent beaucoup moins nombreux. La culture ne devient négative que chez un seul des malades du quatrième groupe traités par des vaporisations d'une solution de pénicilline, le streptocoque hémolytique persiste en moins grande abondance chez les autres.

L'administration de la pénicilline par voie intra-musculaire au cours de la scarlatine agit rapidement sur le streptocoque hémolytique qu'elle fait disparaître des sécrétions nasales et pharyngées. Les résultats obtenus incitent à croire que le traitement à la pénicilline, prolongé pendant quelques jours après la phase éruptive de la maladie, contribuerait à éliminer les complications septiques tardives. De même, ce traitement permettrait-il d'abréger la période d'isolation, à 8 à 10 jours après la phase aiguë de la maladie, sans crainte de dissémination de la maladie par des porteurs de streptocoques hémolytiques. La pénicilline n'a aucun effet sur la phase aiguë éruptive de la maladie.

Honoré NADEAU.

M. CLEVELAND et J. GROVE. Delayed primary closure of wounds with compound fractures. (La suture retardée dans les plaies avec fractures ouvertes.) *Bone and Joint Surg.*, 27 : 452, (juillet) 1945.

Le soldat blessé par éclat d'obus ou de shrapnel doit d'abord, à cause du dégât important des tissus, recevoir un débridement soigné et l'exérèse des tissus morts. Cependant, la peau et les os doivent être conservés le plus possible si l'on veut une régénération sous-jacente. Les corps étrangers doivent être enlevés, une gaze vaselinée sert au drainage et un plâtre est ensuite appliqué pour permettre un transport facile à l'hôpital où il sera traité. Il peut s'écouler de quelques jours à deux semaines avant que ce premier pansement puisse être enlevé et la plaie examinée.

Si elle est propre, une traction trans-osseuse par broche de Kirchner ou de Steinmann est installée et laissée en place tant qu'il n'y a pas début

de cal, i. e. cinq à dix semaines. On s'efforce alors de maintenir le tonus musculaire en bonne condition.

Souvent, lors du premier pansement à l'hôpital, plusieurs plaies peuvent être fermées, car durant les premiers dix jours, la peau reste encore mobile. La plaie est soigneusement examinée, fermée lâchement, sans tension, avec du matériel non résorbable, après bonne hémostase et en laissant pour quelques heures (24 à 48) un drain de caoutchouc.

Les auteurs étudient 97 cas traités ainsi. Sur ce nombre, seize seulement ont reçu de la pénicilline et trente-trois avaient une plaie pouvant être fermée par suture retardée. Ce fut un succès complet dans 62 p. cent des cas, partiel dans 29 p. cent et un échec dans 8 p. cent.

La pénicilline a été donnée généralement avant l'opération : 120,000 unités. Le temps écoulé entre la blessure et la fermeture de la plaie a montré que plus le soldat blessé était vu tôt, meilleur était le résultat.

Certains facteurs doivent entrer en ligne de compte dans les fractures ouvertes quant à la suture retardée :

- 1° L'état d'anémie du sujet ;
- 2° L'endroit de la plaie, sa dimension, le microbe en cause ;
- 3° La chimiothérapie reçue ;
- 4° Le temps écoulé entre la blessure et la suture.

Avec un nombre normal de globules rouges, la suture retardée réussit dans 90 p. cent des cas, compte tenu des autres facteurs. Les plaies du membre supérieur guérissent mieux que celles du membre inférieur où la contamination est plus facile. Il va sans dire qu'une grande plaie infectée guérira moins bien par suture retardée.

Sur 5,042 cas de fractures ouvertes, dont 2,614 du membre inférieur et 1,895 du membre supérieur, la suture retardée a été faite chez 2,937 patients. Il s'est écoulé en moyenne 14 jours entre la blessure et la suture retardée ; dans 236 cas, il a fallu faire une greffe de peau. Le résultat a été excellent dans 66.5 p. cent des cas ; satisfaisant dans 26.7 p. cent. Les causes d'échecs partiels ont été un petit abcès, l'élimination partielle du greffon cutané.

Dans 6.7 p. cent il y a eu échec complet. L'endroit le plus fréquent a été le $\frac{1}{3}$ supérieur du fémur ou les plaies du bassin compliquées de lésions vésicales ; le $\frac{1}{3}$ inférieur de la jambe fournit également un haut pourcentage d'échecs. Le staphylocoque a été la plupart du temps le microbe en cause.

LS-Philippe Roy.

Owen H. WANGENSTEEN. **The ulcer problem.** (Le problème de l'ulcère.) *Canad. M. A. J.*, 53 : 309, (oct.) 1945.

CONCLUSIONS

Les observations cliniques et expérimentales rapportées paraissent justifier les conclusions suivantes :

1° La facilité avec laquelle on reproduit l'ulcère gastro-duodénal perforant chez la plupart des animaux de laboratoire par l'implantation d'histamine enrobée de cire d'abeille démontre la grande importance de l'activité acido-peptique du suc gastrique dans la genèse de l'ulcère.

2° L'expérience a montré que l'embolie graisseuse peut survenir dans la fracture d'un os long, obstruer les petits vaisseaux de la muqueuse gastrique, développer des érosions ou des ulcérations qui peuvent, à leur tour, causer des hématomés ou du melæna. Cette observation clinique a été reproduite au laboratoire.

3° Le fait que l'adjonction de vaso-moteurs tels que l'épinéphrine et la pitressine à l'histamine enrobée de cire d'abeille ait réussi à produire de graves hémorragies au niveau des ulcères, démontre à l'évidence l'importance du facteur ischémie (vaso-motricité exagérée) dans la production d'ulcère quand la sécrétion gastrique reste abondante.

4° L'obstruction partielle de la circulation veineuse au niveau de l'estomac augmente le poids de l'organe, ce qui est redevable à l'œdème de la paroi, et particulièrement de la sous-muqueuse ; une telle obstruction peut produire des ulcères hémorragiques.

L'auteur suggère que les menaces d'hémorragie dans l'obstruction de la veine porte peuvent être évitées par une opération qui, en réséquant 90% de l'estomac, réduit considérablement la sécrétion gastrique ; quatre cas sont cités.

De plus, l'auteur suggère que l'hémorragie occulte du tube digestif provient très souvent de l'estomac et que la résection gastrique est aussi indiquée dans ces cas ; quatre patients sont cités qui présentaient une anémie occulte profonde et qui ont été guéris par cette opération.

5° L'histamine enrobée de cire d'abeille s'est révélée un précieux instrument d'appréciation du succès de l'opération dans l'ulcère.

Il semble qu'un Billroth II, avec résection de 75% qui prend tout l'antra et la petite courbure, répond aux exigences d'une opération satisfaisante. D'après l'expérience de l'auteur avec cette technique chez l'homme et chez le chien, l'ulcère intractable (*intractable*) serait un mythe.

Pierre JOBIN.

Bernard I. COMROE. Gold therapy for rheumatoid arthritis.

(Le traitement par l'or de l'arthrite rhumatismale.) *J. A. M. A.*,

128 : 848, (21 juillet) 1945.

1. L'aurothérapie est sans valeur dans les formes de maladies articulaires autres que l'arthrite rhumatismale ; elle est utile dans la majorité des cas de cette maladie. Il ne faut pas l'employer dès le début de l'affection, mais seulement après quelques mois lorsque les traitements habituels n'ont pas été suivis d'amélioration.

2. Au point de vue des traitements habituels, il est bon de savoir que :

a) la plupart des spécialistes ne croient plus en l'efficacité possible du venin d'abeille, de l'huile de chaulmoogra, des vaccins, du soufre ;

Des études cliniques démontrent pourquoi All-Bran facilite le transit normal

● De récentes études cliniques de divers aliments, afin de comparer leur teneur en fibres et leur valeur laxative, renversent les théories émises jusqu'à ce jour, par la méthode analytique.

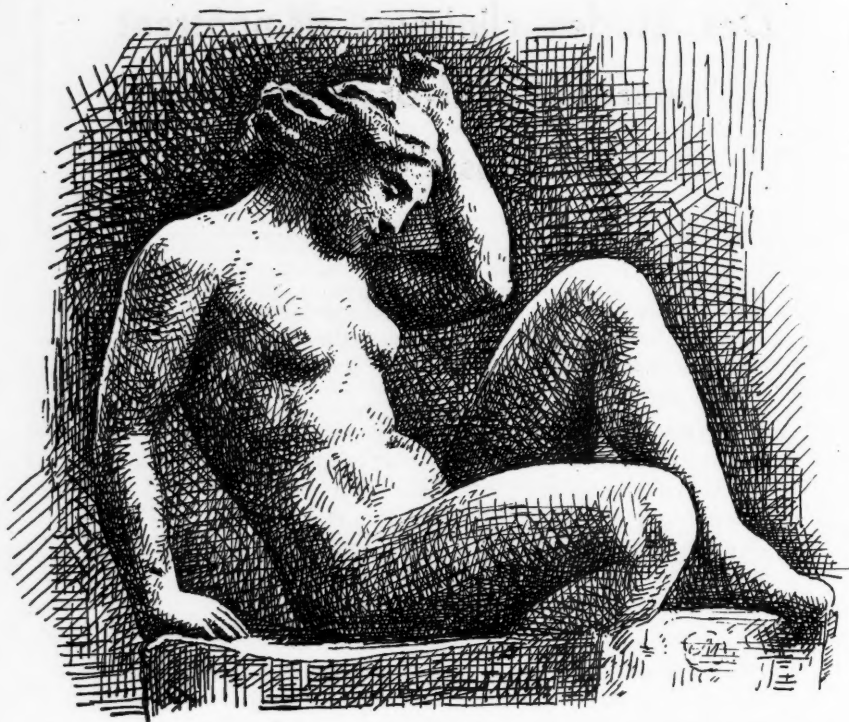
En effet, les études analytiques ne pouvaient expliquer la valeur laxative du All-Bran. Il est maintenant démontré que la cellulose de la céréale facilite l'action de la flore intestinale qui entraîne la formation d'un résidu doux et spongieux, facile à éliminer. C'est ainsi que All-Bran ne stimule pas le côlon lui-même, mais plutôt son contenu.

De plus, All-Bran n'agit pas en s'imbibant d'eau et n'entraîne aucune distention colique excessive. Il ne « balaie » pas l'intestin et ne perturbe pas le mécanisme normal de la digestion. Des tirés à part des articles exposant les recherches cliniques qui ont permis l'élaboration de ces conclusions seront distribués sur demande : écrivez à Kellogg Company of Canada, Ltd., London, Ontario.

UN
ALIMENT LAXATIF



A L'ÉPOQUE DE LA MÉNOPAUSE



Gravure au trait inspirée d'une étude d'Aristide Maillol

Les oestrogènes naturels suivants, actifs *per os*, se montrent efficaces chez toutes les patientes, quelle que soit la gravité du syndrome ménopausique: "Prémarine" (No 866), dans les troubles graves; "Prémarine"

Demi-dose (No 867), lorsque les symptômes sont de moyenne intensité; "Emménine", si les troubles sont légers.

"PRÉMARINE"

oestrogènes conjugués (équins)
Comprimés No 866—Comprimés No 867



"EMMÉNINE"

oestrogènes conjugués (placentaires)
Comprimés No 701—Liquide No 927

DE PROVENANCE NATURELLE — HYDROSOLUBLES — D'UNE PARFAITE INNOCUITÉ
BIEN TOLÉRÉES — PROCURENT UNE SENSATION D'EUPHORIE

AYERST, McKENNA & HARRISON LIMITÉE

• Biologistes et Pharmaciens •

MONTRÉAL, CANADA

358F

b) l'ablation d'un foyer infectieux ne produit pas une grande amélioration ;

c) la pyréthothérapie ne produit qu'une légère amélioration temporaire dans un petit nombre de cas ;

d) la vitamine D à dose massive est encore à l'épreuve et semble ne donner qu'une amélioration passagère qui disparaît avec la cessation du traitement.

3. Conduite à tenir vis-à-vis du malade :

A) Prescrire le traitement habituel : repos physique et mental, repos local de l'articulation atteinte (parfois même en l'immobilisant), régime alimentaire riche en vitamines, en calories, éviter la constipation, thérapie physique et occupationnelle, traitement orthopédique s'il y a lieu, ablation des foyers infectieux, transfusions dans certains cas, traitement symptomatique (analgésiques, sédatifs).

B) Au bout de quelques mois, en cas d'insuccès, prescrire l'aurothérapie.

4. Suivant tous les rapports qui ont été publiés, elle fournit des résultats encourageants. Elle semble arrêter ou ralentir le processus inflammatoire ; il est évident qu'elle ne répare pas les dommages cartilagineux ou osseux, ne reconstruit pas les jointures, et ne réhabilite pas celui qui est tout déformé. Elle est plus efficace au premier stage de la maladie ; dans les formes plus avancées, s'il y a de l'activité, elle peut diminuer la douleur et la raideur.

5. Son mode d'action est inconnu ; une action chimiothérapique antibactérienne, une stimulation du système endothélial, une action diurétique, le déclenchement d'un choc (*shock*) moyen et prolongé ont été proposés par différents auteurs.

6. L'élimination de l'or se fait par l'intestin, la muqueuse bronchique, mais surtout par le rein ; ce métal pénètre toutes les cellules, mais se concentre surtout dans le foie, la rate, le rein, la peau. Il faut ne pas oublier qu'il est longtemps retenu dans l'organisme. A la suite d'injections hebdomadaires de 100 mgms., seulement environ 20% du produit est éliminé au cours de la semaine ; et on en retrouve dans l'urine 10 à 12 mois après l'arrêt des injections ; 3 mois après des injections de 50 mgms. ; 4 semaines après des injections de 25 mgms.

7. L'auteur a confiance dans les sels suivants : aurothiomalate de sodium, aurothiogluucose, aurothiosulfate de sodium, aurothiomalate de calcium.

Les doses suivantes sont pour les 2 premiers de ces sels, qui sont toujours administrés par injection intra-musculaire.

- a) 4 injections de 5 mgms à 3 ou 4 jours d'intervalle ;
- b) 2 injections de 10 mgms à 1 semaine d'intervalle ;
- c) 8 injections de 25 mgms à une semaine d'intervalle ;
- d) s'il y a amélioration, 24 injections de 25 mgms.
- e) s'il n'y a pas d'amélioration, 12 injections de 50 mgms à une semaine d'intervalle ; il n'y a pas d'intérêt à continuer si l'amélioration n'apparaît pas ;

f) dans les cas où il y a amélioration à la fin de la première série, répéter la série après 6 ou 8 semaines de repos ;

g) si la sédimentation reste accélérée, donner une troisième série après 8 semaines de repos ;

b) avec l'aurothiosulfate de sodium, augmenter la dose de $\frac{1}{3}$.

8. Il faut bien connaître les signes d'intoxication : rash, démangeaison, douleur à la langue ou aux gencives, goût métallique, ictère, perte d'appétit, indigestion persistante.

Faire l'examen sanguin et d'urine avant chaque injection ; ou au moins aux 2 ou 3 semaines.

9. Contre-indications : histoire de purpura ou d'angine agranulocytaire, maladie de reins ou de foie, grossesse, hémophilie, diabète, anémie sévère ou tendance hémorragique, eczéma sévère, dermatite chronique (sauf le psoriasis), asthme bronchique sévère, maladie sérieuse.

10. Les réactions toxiques les plus sérieuses sont : le purpura hémorragique, l'entérite ulcéral, l'atrophie jaune aiguë du foie, l'angine agranulocytaire, l'anémie aplastique.

Elles surviennent dans moins de 10% des cas.

Il est impossible de les prévoir et de les prévenir ; on a suggéré la vitamine B, les jus de fruits, l'extrait de foie.

11. Les résultats : l'amélioration débute de 1 à 3 mois après le début du traitement par la diminution des douleurs, du gonflement, de la fièvre, de la vitesse de sédimentation globulaire ; l'état général se remonte.

Les recrudescences (35% des cas) apparaissent de 6 à 12 semaines après le début du traitement.

Guy DROUIN.

R. H. SMITHWICK. Surgical treatment of hypertension. (Traitement chirurgical de l'hypertension.) *Arch. Surg.*, 49 : 180, (sept.) 1944.

Smithwick rapporte 156 cas d'hypertension artérielle opérés par lui depuis 6 ans. La pression minima pré-opératoire variait de 100 à 162 mm. de Hg. Le sexe se partageait entre 92 femmes et 64 hommes ; l'âge moyen des hommes était de 40 ans, celui des femmes de 35, et la moyenne de 37, i. e. de 16 à 57 ans. Les résultats sont appréciés de $1\frac{1}{2}$ ou à 6 ans après l'opération.

La technique opératoire consiste à réséquer tous les nerfs splanchniques du ganglion semi-lunaire et la chaîne ganglionnaire depuis le 9^e ganglion dorsal jusqu'au premier lombaire inclusivement par une voie sus- et sous-diaphragmatique. L'opération se pratique en deux temps : 1^o d'un côté, 2^o de l'autre, et la mortalité a été de 2 à 8 p. cent.

Effets sur la pression artérielle :

Dans 80% des cas, la minima a été abaissée de 10 à 30 mm. de Hg. Dans 20%, elle est restée stationnaire ou s'est même élevée quelque peu.

Facteurs de pronostic :

La réponse à l'épreuve de sédation (3 grs d'amytal de sodium le soir à 7 hrs : la pression est mesurée toutes les heures de la nuit) nous indique jusqu'où la pression peut s'abaisser. Tous ceux dont la minima s'est abaissée à 90 ou moins ont beaucoup profité du traitement.

Le fond d'œil a son importance : moins il y a de lésions apparentes, meilleurs sont les résultats. Le sexe peut intervenir : les femmes se sont améliorées dans la proportion de 84.8% et les hommes dans 71.8 p. cent.

Les réponses aux épreuves de l'orthostatisme ou du refroidissement ont dénoté la souplesse vasculaire en enregistrant les plus hautes mesures. La base du critère est la pression différentielle : plus elle est pincée moins les résultats sont certains. Si elle est égale à la moitié de la minima, le pronostic est très bon ; si elle dépasse la moitié de plus de 20, il est mauvais.

Pyélonéphrite :

Onze cas sur 156 souffraient d'une pyélonéphrite chronique : 90% furent d'excellents résultats.

Biopsie rénale :

La biopsie faite au cours de l'intervention montre moins souvent 50% de néphrite glomérulaire que l'autopsie. L'auteur en conclut que l'hypertension est la cause des lésions artériolaires. D'autre part, il a étudié l'élimination rénale et constaté que la filtration glomérulaire était d'autant plus réduite que la dégénérescence vasculaire était plus avancée.

Fond d'œil :

L'œdème de la papille, les hémorragies et les spasmes se sont améliorés en proportion inverse du degré d'avancement de la dégénérescence vasculaire : de 30 à 100% de bons résultats ont été enregistrés.

Électro-cardiogramme :

Les $\frac{2}{3}$ des opérés avaient un électro-cardiogramme modifié avant l'opération ; il y eut 63% d'amélioration.

Fonction rénale :

La disparition de l'albuminurie, le retour à la sédimentation normale, l'augmentation de la concentration d'urine et de l'élimination de la phénol-sulfone-phthaléine furent l'apanage de presque tous les opérés.

CONCLUSION

La splanchicectomie thoraco-lombaire est actuellement le procédé thérapeutique qui offre les meilleures garanties dans l'hypertension artérielle ; la pression s'abaisse généralement, mais surtout la minima, ce qui est plus important encore si l'on considère la pression différentielle. Les femmes sont plus nombreuses parmi les 156 cas étudiés mais les hommes répondent moins bien au traitement.

Les principaux points d'amélioration sont : le fond d'œil, l'électrocardiogramme, la fonction rénale et l'état général de l'opéré. La pyélonéphrite a donné d'aussi bons résultats que l'hypertension essentielle. Les renseignements de la biopsie rénale n'ont pas pu modifier le pronostic car les améliorations de la pression artérielle n'étaient pas nécessairement en rapport avec des lésions vasculaires ; il y a une forte présomption que le rein ne représente qu'une faible étendue vasculaire en regard de toute la zone splanchnique dans l'établissement de l'hypertension artérielle.

Pierre JOBIN.

Robertson PRATT, T. C. DANIELS, John J. EILER, J. B. GUNNISON, W. D. KUMLER, John F. ONETO, et Louis A. STRAIT (École de pharmacie, Université de la Californie) ; H. A. SPOERHR, G. J. HARDIN, H. W. MILNER, J. H. C. SMITH et H. H. STRAIN. (Institut Carnegie de Washington, Section de la biologie des plantes, Université Stanford). **Chlorellin, an Antibacterial Substance from Chlorella.** (La chlorelline, substance antibactérienne extraite de *Chlorella*.) *Science*, **99** ; 2574 : 351, (25 avril) 1944.

La culture de *Chlorella*, en milieu minéralisé liquide, fournit une substance qui empêche la multiplication cellulaire. La substance inhibitrice isolée possède une activité antibiotique contre d'autres organismes et, en particulier, un pouvoir antimicrobien net contre des microbes gram-positifs et gram-négatifs : staphylocoque doré, streptocoque, *Bacillus subtilis*, colibacille et bacille pyocyannique.

Chlorella vulgaris et *Chlorella pyrenoidosa* ont été utilisés. On a cultivé leurs cellules dans des milieux liquides contenant tous les minéraux nécessaires à la croissance des algues, plus 5% de CO₂, et en pleine lumière. On a extrait la substance active par le chloroforme, le 1,2-dichloroéthane ou le benzène. L'extrait cru est une masse brune visqueuse ou demi-solide. L'extrait dilué dans l'eau (0.03 à 0.1 mg par c.c.), tamponné à pH 7.0 a été essayé sur du staphylocoque doré, et à la dose de 0 c.c. 2, a fourni une zone d'inhibition de 18 à 35 mm., parfois 45 mm. On a obtenu les mêmes résultats avec le streptocoque, le colibacille, le *Bacillus subtilis* et le bacille pyocyannique.

La chlorelline agit en 10 minutes contre le staphylocoque doré ; en 20 minutes contre le colibacille. La présence de protides sanguins diminue très légèrement l'activité de la chlorelline.

La chlorelline semble être un produit facile à extraire et relativement peu coûteux.

Henri MARCOUX.

CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES

Mgr FERDINAND VANDRY, P. D.

Monseigneur Ferdinand Vandry, P.D., supérieur du Grand Séminaire, a été nommé recteur de l'Université Laval, le 12 décembre dernier, par la Congrégation des Séminaires et des Universités à Rome.

Mgr Vandry, originaire de Saint-Patrice-de-Rivière-du-Loup, a fait ses études classiques (B.A. 1910) et théologiques à Québec. Il obtint la licence en philosophie (1911) et le diplôme en théologie (1913) puis, après son ordination sacerdotale (1914), il devint professeur de philosophie morale et de dogme au Grand Séminaire. Après quelques années d'enseignement, l'Université le nomme Docteur en Théologie (1921).

Abandonnant momentanément l'enseignement, il fait un voyage en Europe, puis deux années de ministère paroissial, à l'Ange-Gardien et à Jacques-Cartier ; il est ensuite nommé directeur spirituel de l'École apostolique Notre-Dame jusqu'en 1926. A ce moment, il reprend ses cours au Grand Séminaire où il enseigne le dogme et le droit public de l'Église.

Il occupe différents postes importants : en 1934, préfet des études ; en 1938, directeur du Grand Séminaire ; en 1942, doyen de la Faculté de théologie et, l'année suivante, supérieur du Grand Séminaire. Il reçoit les nominations de Chanoine honoraire en 1938 et de Prélat domestique en 1943.

Sa grande culture philosophique l'a fait porter à la présidence de l'Académie canadienne de Saint-Thomas-d'Aquin.

CONFÉRENCES SUR PASTEUR

Sous les auspices de la Faculté de médecine et de l'Institut franco-canadien, M. le professeur Henri Simonet, docteur en médecine, en art vétérinaire et en sciences, a prononcé, au cours de janvier, cinq conférences sur l'œuvre scientifique de Louis Pasteur.

Le Dr Henri Simonet est professeur à l'École vétérinaire d'Alfort, près de Paris, et ses travaux de recherches expérimentales ont porté principalement sur des problèmes de nutrition et d'endocrinologie. Avec le Dr Lucien Brouha, il a étudié l'action des extraits d'hormones gonadotropiques, l'application des hormones sexuelles en thérapeutique humaine ; il a aussi exécuté des travaux de physique biologique sur les stérols irradiés. Il a publié, seul, *L'hormone folliculaire*, puis, en collaboration avec Sainton et Brouha, *Endocrinologie clinique, thérapeutique et expérimentale*.

Observant des propriétés physiques différentes chez des corps de même composition chimique, Pasteur relie ce phénomène à la structure moléculaire. Cette dissymétrie moléculaire, mise en évidence par la réfraction de la lumière polarisée, est non seulement le fait d'un processus vital mais elle est aussi la démarcation entre le monde organique et le monde minéral.

Ce grand savant français a été le créateur de la stéréochimie, science utilisée dans la mise au point de la théorie atomique. En chimie biologique, il a produit des méthodes qui sont encore en usage, v.g. pour séparer les isomères optiques, qui sont les principes mêmes de la matière vivante. Il a découvert le monde des micro-organismes et jeté les bases de la technique bactériologique. L'immunité est l'œuvre prédominante au point de vue humain, car la prévention des maladies, les interventions chirurgicales et l'hygiène sociale doivent leurs succès à Pasteur qui les a basées sur des méthodes rationnelles.

Les statistiques sur la rage, la diphtérie, la tuberculose, etc., montrent à l'évidence la fécondité de ces découvertes. Du reste, la France, dans un témoignage de reconnaissance, a fondé l'Institut Pasteur où les savants continuent l'œuvre du maître en assurant le rayonnement de sa pensée : « elle représente un de ces modèles achevés qu'il faut contempler, pour comprendre la marche de la pensée déchirant les voiles de l'inconnu ».

Pierre JOBIN.
